

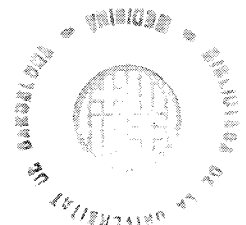
Departament de Medicina  
Facultat de Medicina  
Divisió de Ciències de la Salut  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

**TRASTORN CIRCULATORI POSTPARACENTESI.  
INCIDÈNCIA, IMPLICACIONS PRONÒSTIQUES I PREVENCIÓ  
AMB EXPANSORS PLASMÀTICS**

**Memòria presentada per a optar al Grau de Doctor en Medicina**

**M<sup>a</sup>Glòria Fernández i Esparrach**

Servei d'Hepatologia  
Hospital Clínic i Provincial  
Barcelona, 12 de març de 1997



*A la meva filla Laura,  
per tot el temps robat*

## AGRAÏMENTS

Al Dr. Pere Ginès, director d'aquesta tesi, per la seva extraordinària capacitat de treball.

Al professor Vicente Arroyo, codirector d'aquesta tesi, pel seu gran talent i la seva total dedicació a l'ensenyament de la medicina.

Als Drs. Àngels Ginès i Joan Saló, els meus predecessors, per la feina ben feta.

A la Dra. Mónica Guevara, per haver compartit tots els moments, tant els bons com els dolents.

Als Drs. Ramon Bataller, Pau Sort, Alberto Monescillo, Luis Ruiz del Árbol, Carme Vila, Ricard Solà, Eugeni Domènech, Ramon Planas, Raquel Abecasis, Rubén Terg, Paolo Angeli, Luis Inglada, Pere Vaqué, Francesco Salerno, Víctor Vargas, Gerardo Clemente, Joan Carles Quer, Wladimiro Jiménez i Carlos Piera, sense el treball dels quals no hagués estat possible aquesta tesi.

Al professor Joan Rodés, tutor de doctorat, per donar-me l'oportunitat de treballar en el seu Servei.

A tots els companys del Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic, per haver fet que el treball de cada dia hagi estat agradable.

A tots els companys del Servei de Digestiu de l'Hospital de Bellvitge i, molt especialment, als Drs. Luis Casais, Xavier Xiol i Carme Baliellas, per tot el que m'han ensenyat i encara m'ensenyen.

Al Dr. Josep M. Griñó, director del meu primer projecte de tesi, per haver-me dedicat una part important del seu temps.

Als pacients, que malgrat la desgràcia de patir una malaltia, han col·laborat volenterosament en l'elaboració d'aquest treball. Sense ells no tindria sentit aquesta tesi, ja que s'ha fet amb l'ànim de millorar el coneixement de la seva malaltia i, encara més important, d'avançar en la recerca del tractament més adequat.

Als meus pares i a la meva germana dels quals sempre he tingut un suport incondicional.

I finalment a l'Eduard, el meu marit, que sempre ha estat al meu costat i que és qui m'ha donat els ànims suficients per trobar temps i forces on no n'hi havia per poder acabar aquesta tesi.

A tots ells, tota la meva gratitud i estimació.

## PUBLICACIONES I COMUNICACIONES A CONGRESOS SORTIDES

### D'AQUESTA TESI

1. Grupo Interhospitalario para Estudio de la Ascitis. Estudio multicéntrico, comparativo, aleatorizado sobre la eficacia de la albúmina, dextrano-70 y hemocé como expansores plasmáticos en los pacientes cirróticos tratados con paracentesis total. Resultados preliminares. Gastroenterología y Hepatología 1995; 18:231.
2. Saló J, Ginès A, Ginès P, Piera C, Fernández-Esparrach G, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. The impairment in effective intravascular volume after paracentesis is not due to a reduction of plasma volume. J Hepatol 1995;23(suppl 1):S117.
3. International Group for the Study of Ascites in Cirrhosis. Comparison of albumin, dextran-70 and hemacel in the prevention of effective hypovolemia in cirrhotic patients with ascites treated with total paracentesis. A randomized multicenter study. Hepatology 1995;22(suppl):220A.
4. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, Angeli P, Ruiz-del-Arbol L, Planas R, Solà R, Ginès P, Terg R, Inglada L, Vaqué P, Salerno F, Vargas V, Clemente G, Quer JC, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Randomized trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline as plasma expanders in cirrhotic patients with ascites treated by total paracentesis. Gastroenterology 1996;111:1002-1010.

5. Saló J, Ginès A, Ginès P, Piera C, Jiménez W, Guevara M, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. Relationship with post-paracentesis circulatory dysfunction. J Hepatol 1997 (en premsa).

## **ABREVIATURES**

**ADH:** hormona antidiürètica.

**AINES:** antiinflamatoris no esteroides.

**ANP:** pèptid natriurètic atrial.

**ARP:** activitat renina plasmàtica.

**BNP:** pèptid natriurètic cerebral.

**BUN:** nitrogen ureic.

**CNP:** pèptid natriurètic C.

**EH:** encefalopatia hepàtica

**ET:** endotelina.

**FG:** filtrat glomerular.

**FSR:** flux sanguini renal.

**HDA:** hemorràgia digestiva alta.

**IETa:** índex d'escapament transvascular d'albúmina.

**M<sub>n</sub>:** nombre de molècules.

**M<sub>w</sub>:** pes molecular.

**NE:** norepinefrina

**ON:** òxid nítric.

**PAM:** pressió arterial mitjana.

**PBE:** peritonitis bacteriana espontània.



**PGE<sub>2</sub>**: prostaglandina E<sub>2</sub>.

**PGF<sub>2a</sub>**: prostaglandina F<sub>2a</sub>.

**PGI<sub>2</sub>**: prostaglandina I<sub>2</sub>.

**PG**: prostaglandines.

**SHR**: síndrome hepatorenal.

**SNS**: sistema nerviós simpàtic.

**SRAA**: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**TXA<sub>2</sub>**: tromboxà A<sub>2</sub>.

---

**ÍNDIX**

I. Justificació de la tesi.....	3
II. Introducció	
1. Trastorns de la funció renal a la cirrosi hepàtica amb ascites.....	13
1.1. Manifestacions clíniques.....	14
1.1.1. Retenció renal de sodi.....	14
1.1.2. Retenció renal d'aigua.....	20
1.1.3. Vasoconstricció renal.....	22
1.2. Factors que intervenen en la patogènia dels trastorns de la funció renal en la cirrosi.....	32
1.2.1. Hipertensió portal.....	33
1.2.2. Trastorns circulatoris.....	37
1.2.3. Sistemes vasoactius.....	39
1.2.3.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	42
1.2.3.2. Sistema nerviós simpàtic.....	46
1.2.3.3. Prostaglandines i altres eicosanoides.....	49
1.2.3.4. Hormona antidiürètica.....	53
1.2.3.5. Pèptids natriurètics.....	56
1.2.3.6. Endotelina.....	59
1.2.3.7. Òxid nítric.....	61
1.2.3.8. Sistema caliceïna-quinina.....	62
1.3. Teoria fisiopatològica de la formació d'ascites i del desenvolupament de la insuficiència renal funcional a la cirrosi hepàtica.....	63

---

1.3.1. Teoria clàssica de la formació de l'ascites.....	64
1.3.2. Teoria de l'Overflow.....	66
1.3.3. Teoria de la vasodilatació arterial.....	67
2. La paracentesi en el tractament de l'ascites en els malalts cirròtics.....	71
2.1. Efectes de la paracentesi sobre l'hemodinàmica sistèmica i esplàncnica.....	73
2.1.1. Efectes hemodinàmics dels canvis de la pressió intraabdominal.....	74
2.1.2. Efectes de la paracentesi sobre la pressió de la vena cava inferior.....	74
2.1.3. Efectes de la paracentesi sobre la pressió portal.....	76
2.1.4. Efectes de la paracentesi sobre l'hemodinàmica sistèmica.....	77
2.1.5. Efectes de la paracentesi sobre la funció pulmonar.....	80
2.2. Efectes de la paracentesi sobre la funció renal.....	81
2.3. Efectes de la paracentesi sobre la dinàmica de formació d'ascites.....	83
2.4. Efectes de la paracentesi sobre el volum plasmàtic.....	86
2.5. Complicacions de la paracentesi.....	88
2.5.1. Complicacions locals.....	89
2.5.2. Trastorns hemodinàmics.....	91
2.5.3. Trastorns hidroelectrolítics i de la funció renal.....	91
2.5.4. Depleció proteica.....	93
2.5.5. Insuficiència hepàtica i encefalopatia.....	93
3. La utilització d'expansors plasmàtics associats a la pràctica de paracentesi.....	95
3.1. Definició i tipus d'expansors plasmàtics.....	95
3.1.1. Col loides naturals.....	97
3.1.1.1. Solucions d'albumina humana.....	97

---

3.1.2.Col loides artificials.....	99
3.1.2.1.Dextrans.....	99
3.1.2.1.1.Dextran 40.....	101
3.1.2.1.2.Dextran 70.....	103
3.1.2.2.Gelatina.....	103
3.2.Efectes adversos dels expandors plasmàtics.....	104
3.3.Utilització d'albumina humana com a expansor.....	105
3.3.1.Comparació de paracentesi més infusió i.v. d'albumina amb diürètics en el tractament de l'ascites a tensió.....	105
3.3.2.Efectes beneficiosos de la infusió i.v. d'albumina en el tractament de l'ascites amb paracentesis de gran volum.....	111
3.4.Utilització d'altres tipus d'expandors plasmàtics en els pacients cirròtics tractats amb paracentesi.....	116
3.4.1.Dextran 70.....	116
3.4.2.Dextran 40.....	120
3.4.3.Gelatina polimeritzada.....	122
3.4.4.Sèrum salí isotònic.....	122
III.Hipòtesis i objectius	
1.Hipòtesis.....	127
2.Objectius protocol 1.....	127
protocol 2.....	128
IV.Pacients i mètodes	
PROTOCOL 1	
1.Pacients estudiats.....	131
2.Mètodes.....	133

---

2.1.Tècniques analítiques.....	139
2.1.1.Activitat renina plasmàtica.....	139
2.1.2.Altres determinacions analítiques.....	140
2.2.Anàlisi estadística.....	141
PROTOCOL 2	
1.Pacients estudiats.....	143
2.Mètodes.....	143
2.1.Mesurament del volum plasmàtic, índex d'escapament transvascular d'albumina i escapament total d'albumina.....	145
2.2.Tècniques analítiques.....	147
2.2.1.Concentració plasmàtica de norepinefrina.....	147
2.3.Anàlisi estadística.....	149
V. Resultats	
PROTOCOL 1	
1.Descripció general.....	153
2.Resultats segons el tipus d'expansor utilitzat.....	154
2.1.Característiques dels malalts.....	154
2.2.Resultats durant la primera hospitalització.....	159
2.2.1.Eficàcia del tractament.....	159
2.2.2.Efectes del tractament sobre la funció renal, hematòcrit i pressió arterial.....	159
2.2.3.Complicacions.....	164
2.2.4.Durada de l'hospitalització.....	165
2.2.5.Causes de mort.....	165
2.3.Resultats durant el seguiment.....	165

---

3.Resultats segons si van desenvolupar o no trastorn circulatori	
postparacentesi.....	169
3.1.Característiques dels malalts.....	169
3.2.Resultats durant la primera hospitalització.....	173
3.2.1.Desenvolupament de trastorn circulatori postparacentesi.....	173
3.2.2.Efectes del tractament sobre la funció renal, hematòcrit	
i pressió arterial.....	173
3.2.3.Complicacions.....	176
3.2.4.Durada de l'hospitalització.....	176
3.2.5.Causes de mort.....	176
3.3.Resultats durant el seguiment.....	177
4.Factors predictius de trastorn circulatori postparacentesi .....	186
5.Factors predictius de supervivència.....	189
PROTOCOL 2	
1.Característiques dels malalts.....	194
2.Efectes de la paracentesi sobre els sistemes vasoconstrictors,	
l'hematòcrit, el volum plasmàtic, l'índex d'escapament transvascular	
d'albumina i l'escapament total d'albumina en el conjunt de malalts	
estudiats.....	194
3.Efectes de la paracentesi sobre els sistemes vasoconstrictors,	
l'hematòcrit, el volum plasmàtic, l'índex d'escapament transvascular	
d'albumina i l'escapament total d'albumina en els pacients agrupats	
segons si van desenvolupar o no trastorn circulator postparacentesi.....	197
VI.Discussió	
1.Discussió general dels resultats.....	203

---

2.Discussió dels resultats del protocol 2.....	204
3.Discussió dels resultats del protocol 1.....	211
VII.Conclusions.....	219
VIII. Bibliografia.....	223

---

**INDEX DE TAULES**

Taula 1. Criteris diagnòstics de síndrome hepatorenal segons el Club Internacional d'Ascites.....	29
Taula 2. Característiques de les solucions utilitzades en la reposició de líquids.....	96
Taula 3. Característiques físiques i químiques de les diferents solucions de dextrans.....	100
Taula 4. Dades clíniques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts dels tres grups de tractament.....	156
Taula 5. Dades analítiques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts dels tres grups de tractament.....	157
Taula 6. Causes de la primera hospitalització en els tres grups de tractament.....	158
Taula 7. Proves de funció renal, hematòcrit i pressió arterial abans del tractament i 6 dies després en els malalts tractats amb albúmina.....	160
Taula 8. Proves de funció renal, hematòcrit i pressió arterial abans del tractament i 6 dies després en els malalts tractats amb dextran 70.....	161
Taula 9. Proves de funció renal, hematòcrit i pressió arterial abans del tractament i 6 dies després en els malalts tractats amb gelatina polimeritzada.....	162



---

Taula 10. Complicacions, incidència de trastorn circulatori postparacentesi i nombre de morts durant la primera hospitalització en els malalts dels tres grups de tractament.....	163
Taula 11. Malalts que van reingressar durant el seguiment i causes de reingrés en els malalts dels tres grups de tractament.....	168
Taula 12. Causes de mort durant el seguiment en els malalts dels tres grups de tractament.....	170
Taula 13. Dades clíniques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i els que no en van desenvolupar.....	171
Taula 14. Dades analítiques en el moment de la inclusió a l'estudi dels malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i els que no en van desenvolupar.....	172
Taula 15. Proves de funció renal, hematòcrit i pressió arterial abans del tractament i 6 dies després en els malalt que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i en els que no en van desenvolupar.....	174
Taula 16. Nombre i tipus de complicacions i mortalitat durant la primera hospitalització en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i en els que no en van desenvolupar.....	178
Taula 17. Nombre i causes dels reingressos en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i en els que no en van desenvolupar.....	181

---

Taula 18. Causes de mort durant el seguiment en els malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i en els que no en van desenvolupar.....	184
Taula 19. Factors predictius de trastorn circulatori postparacentesi. Anàlisi univariada.....	187
Taula 20. Factors predictius de trastorn circulatori postparacentesi. Anàlisi multivariada.....	188
Taula 21. Factors predictius de supervivència. Anàlisi multivariada.....	193
Taula 22. Característiques clíniques i de laboratori dels malalts inclosos en el protocol 2.....	195
Taula 23. Efectes de la paracentesi més expansió plasmàtica sobre els sistemes vasoconstrictors, l'hematòcrit, el volum plasmàtic i la cinètica de l'albumina en tots els pacients inclosos en el protocol 2.....	196
Taula 24. Efectes de la paracentesi més expansió plasmàtica sobre els sistemes vasoconstrictors, l'hematòcrit, el volum plasmàtic i la cinètica de l'albumina en els pacients que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i els que no en van desenvolupar.....	199

---

**ÍNDIX DE FIGURES**

- Figura 1. Reproductibilitat de les dues tècniques d'albumina  
marcada..... 148
- Figura 2. Probabilitat de reingrés durant el seguiment per  
qualsevol complicació i probabilitat de supervivència  
després de la inclusió a l'estudi en els malalts tractats amb  
albumina, amb dextran 70 i amb gelatina polimeritzada..... 167
- Figura 3. Activitat renina plasmàtica abans, 48 hores després  
del tractament i 6 dies després en els malalts que van  
desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i en els  
que no en van desenvolupar..... 175
- Figura 4. Activitat renina plasmàtica durant la primera  
hospitalització i 1 mes després de l'alta hospitalària i durant  
la primera hospitalització i 1 i 6 mesos després de l'alta,  
en 35 i 16 malalts, respectivament, que van desenvolupar  
trastorn circulatori postparacentesi..... 179
- Figura 5. Probabilitat de reingrés hospitalari durant el seguiment  
per qualsevol complicació o ascites, en els malalts que van  
desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi i en els  
que no en van desenvolupar..... 182
- Figura 6. Probabilitat de supervivència després de la inclusió  
a l'estudi en els malalts que van desenvolupar trastorn  
circulatori postparacentesi i en els que no en van  
desenvolupar..... 185

---

Figura 7. Incidència de trastorn circulatori postparacentesi segons l'expansor plasmàtic utilitzat (albúmina, dextran 70 o gelatina polimeritzada) i el volum d'ascites eliminat.....	190
Figura 8a. Altres variables amb valor pronòstic de supervivència.. Resultats de l'anàlisi inivariant. ARP, bilirrubina, albúmina i creatinina.....	191
Figura 8b. Altres variables amb valor pronòstic de supervivència. Resultats de l'anàlisi inivariant. Sodi sèric, temps de protrombina, insuficiència renal prèvia i Child-Pugh.....	192
Figura 9. Valors individuals d'escapament transvascular d'albúmina i volum plasmàtic mesurats en condicions basals i 48 h després de la paracentesi en els 8 malalts que van desenvolupar trastorn circulatori postparacentesi.....	200

## **I.JUSTIFICACIÓ DE LA TESI**

L'ascites és una de les complicacions més freqüents de la cirrosi hepàtica <sup>1,2</sup> i sol ser el primer signe de descompensació en un gran nombre de malalts amb cirrosi. La seva existència és indicativa d'un mal pronòstic de la malaltia, i així la probabilitat que un malalt amb cirrosi estigui viu a l'any del primer ingrés hospitalari per tractament d'un episodi d'ascites és només del 56 % <sup>3,4</sup>. Però, a més d'empitjorar el pronòstic de la malaltia, la presència d'ascites en gran quantitat afavoreix l'aparició de complicacions i condiona un gran nombre d'hospitalitzacions. De totes les complicacions de la cirrosi, l'ascites és potser la que s'acompanya d'una pitjor qualitat de vida, ja que els malalts es troben limitats físicament, com a conseqüència de l'augment de la pressió intraabdominal, i psicològicament, com a conseqüència de la deformació de la seva imatge.

El tractament de l'ascites constitueix un problema terapèutic de gran importància amb un impacte notable sobre les despeses sanitàries i la qualitat de vida del malalt, ja que, molt sovint, per obtenir una resposta terapèutica adequada cal que el malalt estigui hospitalitzat. Les hospitalitzacions per tractament d'un episodi d'ascites solen ser molt prolongades i constitueixen un percentatge important dels ingressos en un servei de gastroenterologia. A més, un nombre molt elevat de malalts ha de reingressar diverses vegades durant el curs de la seva malaltia per culpa de la reacumulació de l'ascites.

---

Amb la introducció dels diürètics moderns l'any 1960, la paracentesi terapèutica va quedar en desús i el tractament de l'ascites en pacients amb cirrosi hepàtica es va basar fonamentalment en la combinació d'una dieta hiposòdica i l'administració de diürètics <sup>5-10</sup>. Aquest esquema terapèutic no és, però, del tot satisfactori perquè s'associa amb freqüència a complicacions com encefalopatia hepàtica, insuficiència renal i hiponatrèmia dilucional <sup>11</sup>. A més, una proporció important d'aquests malalts (entre un 10 i un 20 %) tenen una ascites refractària al tractament diürètic <sup>12-14</sup>.

Durant els darrers anys, diverses investigacions han reavaluat la paracentesi terapèutica com a tractament dels pacients cirròtics amb ascites a tensió <sup>15-21</sup>. Els resultats obtinguts en aquests estudis han suposat un canvi radical en el tractament de l'ascites en la cirrosi hepàtica. La paracentesi és el tractament de l'ascites més antic que hi ha <sup>22</sup> i la seva popularitat va ser deguda a la facilitat i rapidesa amb què és capaç d'eliminar el líquid ascític de la cavitat abdominal. L'abandonament progressiu de la paracentesi es va produir a partir dels anys 50 a causa de diferents circumstàncies. En primer lloc, la morbiditat i la mortalitat derivades de la forma de practicar aquesta tècnica no eren gens menyspreables. El gruix excessiu dels trocars i la manca d'esterilitat afavoria l'aparició d'infeccions, hemorràgies i sortida de líquid ascític per la zona de la punció <sup>23,24</sup>. En segon lloc, es va suggerir que la reacumulació ràpida de l'ascites després de la paracentesi podia provocar

---

disminució del volum plasmàtic i l'aparició d'alteracions de l'hemodinàmica sistèmica (en particular es va descriure l'aparició del *colapse circulatori*)<sup>25,26</sup>, trastorns de la funció renal<sup>27,28</sup> i hiponatrèmia<sup>28,29-34</sup>. Però el motiu més important que va fer abandonar la pràctica de les paracentesis va ser la introducció dels diürètics moderns, concretament l'espironolactona, que va fer possible obtenir una bona resposta diürètica en un elevat percentatge de malalts<sup>7,8,10</sup>. Tots aquests motius van justificar en el seu moment que els diürètics es convertissin en la base fonamental del tractament de l'ascites dels malalts cirròtics. Però la revisió acurada dels estudis publicats sobre aquest tema no permet trobar raons prou fundades que justifiquin l'oblit de la paracentesi durant els últims 30 anys i investigacions posteriors no han pogut demostrar que la paracentesi produeixi efectes secundaris importants<sup>35-40</sup>.

El primer estudi que va reavaluar la utilitat de la paracentesi terapèutica va comparar aquest procediment terapèutic aplicat de forma repetida fins a la desaparició de l'ascites amb posterior infusió intravenosa d'albumina amb el tractament diürètic estàndard<sup>16</sup> amb l'obtenció dels següents resultats, que posteriorment han estat confirmats per altres estudis controlats<sup>17,41,42</sup>: a) la paracentesi va ser significativament més eficaç que els diürètics en l'eliminació de l'ascites; b) la incidència de complicacions (insuficiència renal, encefalopatia hepàtica i hiponatrèmia) va ser més baixa en els pacients tractats amb paracentesi;



---

c) la duració mitjana de l'estada hospitalària va ser inferior en el grup de pacients tractats amb paracentesi ; d) l'eliminació de l'ascites mitjançant paracentesi associada a la infusió intravenosa d'albumina no va provocar canvis significatius en el volum plasmàtic, activitat renina plasmàtica, concentració plasmàtica de noradrenalina i hormona antidiürètica, filtrat glomerular i concentració plasmàtica de sodi, i e) la probabilitat de reingrés hospitalari durant el seguiment i la probabilitat de supervivència van ser similars en els pacients dels dos grups. Posteriorment, en un altre estudi es va demostrar que la paracentesi total (eliminació completa de l'ascites en una única paracentesi) associada a l'administració intravenosa d'albumina és tan efectiva i segura com les paracentesis repetides <sup>18</sup>.

Estudis fets durant els darrers anys han investigat els canvis seqüencials que es produeixen en l'hemodinàmica sistèmica i l'activació dels sistemes vasoactius. Aquests estudis han demostrat que, quan la paracentesi es realitza sense expansió del volum plasmàtic, es produeix de manera constant un augment de l'activitat dels sistemes vasoconstrictors <sup>19,43,44</sup>.

Durant les primeres hores després de la paracentesi s'observa un augment del cabal cardíac i del volum sistòlic i una disminució de la pressió venosa central, pressió de l'artèria pulmonar i capil·lar pulmonar. Aquests canvis hemodinàmics s'acompanyen d'una desactivació dels sistemes vasoconstrictors endògens amb

---

descens de l'activitat renina plasmàtica i de les concentracions plasmàtiques d'aldosterona i norepinefrina i un augment de la concentració plasmàtica de factor natriurètic atrial <sup>36,43-50</sup>. Tots aquests canvis indiquen una milloria del volum plasmàtic efectiu possiblement secundària a una milloria del retorn venós després de la paracentesi. Aquesta fase inicial, que té lloc en les primeres 12 hores, és seguida per una fase d'empitjorament progressiu del volum plasmàtic efectiu que acostuma a aparèixer de 24 a 48 hores després de la paracentesi. Aquesta fase es caracteritza per una disminució del cabal cardíac i una important activació dels sistemes vasoconstrictors en comparació amb la situació prèvia a la paracentesi i una disminució de la concentració de factor natriurètic atrial. Aquesta situació hemodinàmica pot portar, en alguns casos, a l'aparició d'insuficiència renal i hiponatrèmia <sup>19</sup>.

La utilització d'albumina com a expansor plasmàtic ha demostrat ser una mesura efectiva en la prevenció del trastorn circulatori que es produeix després de la paracentesi <sup>17-19</sup> però el seu ús de forma generalitzada es troba limitat pel seu elevat cost. Així, a Espanya, la utilització d'albumina representa més del 50 % del cost total d'una paracentesi total realitzada durant un ingrés de 24 hores, d'aquí que demostrar si l'albumina pot ser substituïda amb seguretat per la utilització d'altres expandors hagi estat l'objectiu de nombrosos estudis.

---

Aquesta tesi ha tingut, fonamentalment, dos objectius que s'han estudiat en el marc de dos protocols diferents pensats específicament per a cada un d'ells.

El primer objectiu (*en "protocol 1"*), de gran interès clínic, ha consistit a comparar l'eficàcia de tres expansors plasmàtics (albúmina humana, dextran 70 i gelatina polimeritzada) en la prevenció de l'aparició del trastorn circulatori postparacentesi en els pacients cirròtics amb ascites a tensió tractats amb paracentesi total, i a estudiar si aquest trastorn és un fenomen transitori o si, pel contrari, és persistent i comporta uns canvis en l'evolució natural de la malaltia. El motiu d'escollir aquests tres expansors ha estat que els resultats obtinguts en estudis previs són contradictoris i necessiten confirmació en una mostra de pacients més nombrosa. Així, l'ús de dextran 70 s'associa a una incidència d'hipovolèmia del 51 % segons alguns grups<sup>20</sup> mentre que en altres casos s'ha trobat que pot evitar-ne l'aparició de forma tan eficaç com l'albúmina abaratint unes 30 vegades el cost de la intervenció<sup>47,51</sup>. Respecte a la gelatina polimeritzada, no s'han trobat diferències en comparar el seu ús amb l'ús d'albúmina<sup>21</sup>. No s'ha utilitzat dextran 40 perquè els resultats previs<sup>52</sup> indiquen que aquest expansor és menys efectiu que l'albúmina en la prevenció del trastorn circulatori causat per la paracentesi, amb una incidència d'hipovolèmia del 70 % respecte al 15 % del grup tractat amb albúmina. Per estudiar els efectes d'aquest trastorn sobre l'evolució clínica dels malalts s'ha recollit una sèrie de dades com són les necessitats de diürètics després de la

---

paracentesi, la durada de les hospitalitzacions, el nombre de reingressos per ascites i per altres motius diferents de l'ascites, i la mortalitat.

El segon objectiu (*en "protocol 2"*) ha estat estudiar quin és el mecanisme que determina el trastorn hemodinàmic i l'activació dels sistemes vasoconstrictors després de la paracentesi per tal d'esbrinar si es tracta només d'una hipovolèmia efectiva o si, per contra, és una hipovolèmia real. Amb aquesta finalitat s'han fet determinacions del volum plasmàtic i un estudi de la cinètica de l'albúmina abans de la paracentesi i 48 hores després en un subgrup de pacients inclosos en el *"protocol 1"*.

## **II. INTRODUCCIÓ**

---

## **1. TRASTORNS DE LA FUNCIO RENAL A LA CIRROSI HEPÀTICA AMB ASCITES**

L'existència de trastorns de la funció renal en pacients amb malalties hepàtiques és un fet conegut des de fa molts anys <sup>28</sup>. Fa més de cent anys que, Frerichs a Europa i Flint als Estats Units, van descriure l'associació entre malalties hepàtiques i insuficiència renal <sup>53,54</sup>. Tots dos remarcaven dos aspectes importants de la fisiopatologia d'aquesta associació: l'origen funcional de les alteracions de la funció renal i la seva relació amb els trastorns circulatoris. Des d'aleshores, la relació entre les funcions hepàtica i renal ha estat objecte de nombrosos estudis. Malgrat els progressos aconseguits en les dues darreres dècades, molts aspectes de la fisiopatologia dels trastorns de la funció renal en les malalties hepàtiques queden encara per descobrir.

La majoria dels trastorns de la funció renal a la cirrosi tenen un origen funcional, és a dir, es produeixen en absència de lesions histològiques a nivell renal <sup>55-59</sup>. Els trastorns funcionals renals més freqüents són l'alteració de la capacitat renal per excretar sodi i aigua i la reducció del flux sanguini renal (FSR) i el filtrat glomerular (FG) secundaris a la vasoconstricció de la circulació renal. La retenció de sodi és un factor clau en l'expansió del volum extracel·lular i la formació d'ascites i edema, mentre que la retenció d'aigua és responsable de

---

l'aparició d'hiponatremia per dilució. Quan la vasoconstricció renal és molt severa dona lloc a l'aparició de la síndrome hepatorenal (SHR). Cronològicament, la retenció de sodi és la primera alteració de la funció renal en els pacients cirròtics, mentre que la retenció d'aigua i la SHR són esdeveniments més tardans. Aquestes alteracions de la funció renal acostumen a empitjorar amb el temps, però s'han descrit casos en què s'ha produït una millora o normalització de l'excreció de sodi i aigua durant el curs de la malaltia<sup>60-63</sup>. Per contra, una millora en el FSG o el FG és molt infreqüent<sup>28,64</sup>.

## 1.1.MANIFESTACIONS CLÍNIQUES

### 1.1.1.Retenció renal de sodi

La retenció de sodi és el trastorn de la funció renal més freqüent en els pacients cirròtics amb ascites. L'existència de retenció de sodi en la cirrosi va ser documentada per primera vegada fa més de 40 anys, quan es van introduir els primers mètodes de mesura de la concentració d'electròlits en els fluids orgànics<sup>33,65,66</sup>. Des d'aleshores, és ben conegut que la retenció de sodi juga un paper primordial en la fisiopatologia de la formació d'ascites i edema en la cirrosi. La quantitat de sodi present en el cos és resultat del balanç entre el sodi ingerit en la dieta i el sodi excretat en l'orina. Com menys quantitat de sodi s'elimini per l'orina,

---

els pacients acumularan ascites i/o edema. L'important paper que juga la retenció de sodi en la patogènesi de la formació d'ascites es demostra pel fet que l'ascites pot arribar a desaparèixer només reduint la quantitat de sodi de la dieta en alguns pacients o augmentant-ne l'eliminació a través del ronyó amb l'administració de diürètics en altres pacients<sup>33,67</sup>. Per contra, una dieta amb alt contingut de sodi i la retirada del tractament diürètic origina la reacumulació de l'ascites<sup>33,66</sup>. Aconseguir un balanç negatiu de sodi (que les pèrdues siguin superiors a l'aportació) és, per tant, l'essència del tractament mèdic de l'ascites. Finalment, els estudis en animals d'experimentació han demostrat que la retenció de sodi precedeix la formació d'ascites, observació que emfatitza l'important paper d'aquest trastorn de la funció renal en la patogènia de l'ascites en la cirrosi<sup>68-72</sup>.

La severitat de la retenció de sodi en la cirrosi amb ascites varia de forma considerable de pacient a pacient. Alguns pacients tenen una excreció de sodi urinari relativament alta, mentre que en altres el sodi urinari és molt baix i pot arribar a ser zero. El tractament de l'ascites acostuma a ser fàcil en el primer grup mentre que en el segon pot plantejar seriosos problemes<sup>67</sup>. És important recordar que l'excreció urinària de sodi ha de ser mesurada en condicions de quantitat de sodi ingerit coneguda i sense tractament diürètic. Quan l'excreció de sodi es mesura en aquestes condicions aporta una informació pronòstica molt important en els pacients cirròtics amb ascites<sup>3,4,73</sup>. En pacients amb una excreció



---

de sodi urinari basal inferior a 10 mEq/dia la probabilitat de supervivència a l'any és només del 30 % comparada amb el 70 % dels pacients amb un sodi urinari superior a 10 mEq/dia <sup>4</sup> .

Els pacients cirròtics en fase preascítica no presenten una retenció evident de sodi, però sí tenen subtils anomalies <sup>74</sup>. El fet que presentin un augment del volum plasmàtic corrobora l'existència d'una retenció de sodi passada o actual suficient per expandir el volum intravascular, però insuficient per produir edema o ascites <sup>75-77</sup>. La majoria d'aquests pacients són capaços de mantenir un balanç de sodi negatiu mentre la ingesta de sodi sigui normal, però fan un balanç de sodi positiu quan augmenta la quantitat de sodi ingerit o quan són sotmesos a una sobrecàrrega intravenosa de sodi <sup>74,78,79</sup> . Una proporció important de pacients cirròtics en fase preascítica i amb hipertensió portal poden presentar retenció de sodi si la presència de sodi en la seva dieta és alta. D'altra banda, la meitat dels pacients cirròtics sense cap episodi d'ascites previ retenen sodi i desenvolupen ascites i edema quan reben mineralocorticoides exògens <sup>38,80</sup> . Finalment , s'ha demostrat que els pacients en fase preascítica retenen sodi quan es troben en bipedestació, mentre que, en decúbit, presenten una natriuresi molt marcada quan es comparen amb els individus sans <sup>81,82</sup> . En aquesta fase de la malaltia, la retenció de sodi i l'expansió del volum sanguini resultant poden representar un mecanisme

---

homeostàtic per compensar l'augment de la capacitat arterial, especialment en l'àrea esplàncnica <sup>83</sup> .

La retenció de sodi en la cirrosi és deguda a una reabsorció tubular augmentada de sodi en presència d'un FG normal <sup>67</sup> . Això indica que la retenció de sodi és deguda a un augment de la reabsorció tubular i no a una disminució de la quantitat de sodi filtrada <sup>84</sup> . No es coneix amb seguretat en quin lloc o en quins llocs de la nefrona es produeix aquest augment de la reabsorció de sodi, però hi ha evidències indirectes que impliquen els segments proximal i distal <sup>68,85-90</sup> . En pacients amb insuficiència renal, la retenció de sodi és superior a la dels pacients sense insuficiència renal a causa d'una disminució del sodi filtrat i, molt probablement, d'una reabsorció tubular de sodi més intensa.

L'aldosterona juga un paper molt important en la fisiopatologia de la retenció de sodi en la cirrosi hepàtica <sup>91</sup> . La utilització de les tècniques modernes de radioimmunoanàlisi ha permès determinar els nivells plasmàtics d'aldosterona. Alguns estudis que han fet servir aquestes tècniques han demostrat que la concentració plasmàtica d'aldosterona és normal en els malalts cirròtics sense ascites i és alta en la majoria dels malalts amb ascites <sup>92-94</sup> . A més, la concentració plasmàtica d'aldosterona es correlaciona de forma inversa amb l'excreció urinària de sodi en els malalts cirròtics amb ascites <sup>89,92-94</sup> . Altres estudis que han observat

---

que l'administració del mineralcorticoide 9-alfa-fluorocortisona a malalts cirròtics compensats pot induir-los a retenció de sodi i formació d'ascites <sup>38</sup>, afegeixen un argument més en favor del paper clau que juga l'hiperaldosteronisme en la gènesi de l'ascites. Per últim, l'administració d'espironolactona, un fàrmac antagonista selectiu de l'acció de l'aldosterona a nivell dels túbuls renals, augmenta l'excreció de sodi en la majoria d'aquests malalts <sup>10</sup>. Malgrat tots aquests arguments, el fet que la concentració plasmàtica d'aldosterona sigui normal en, aproximadament, un 20 % de malalts cirròtics amb ascites <sup>94</sup> i l'observació que algunes maniobres que fan disminuir els nivells plasmàtics d'aldosterona no s'acompanyen d'un augment paral·lel de l'excreció de sodi, ha fet que alguns autors considerin que l'hiperaldosteronisme no és un factor determinant sinó només permissiu de la retenció renal de sodi <sup>95</sup>. Els resultats, però, d'altres investigacions que estudien l'efecte de la immersió amb aigua fins al coll (una maniobra que produeix una expansió de la volèmia) sobre la concentració plasmàtica d'aldosterona i l'excreció urinària de sodi insisteixen en la importància que té l'aldosterona en la retenció de sodi que presenten aquests malalts <sup>96</sup>.

El factor més important que determina l'hiperaldosteronisme de la cirrosi és un augment de la secreció d'aldosterona a causa d'una activació del sistema renina-angiotensina <sup>92,93,97-99</sup> i no una reducció del seu aclariment metabòlic com

s'havia suggerit prèviament ja que l'aldosterona només es metabolitza en el fetge

100

A més de l'augment de la reabsorció de sodi en els túbuls distal i col·lector a causa de l'acció de l'aldosterona, hi ha dades que suggereixen que en la cirrosi hepàtica amb ascites hi ha un augment de la reabsorció proximal de sodi per altres causes. Alguns autors han proposat que la hiperreabsorció proximal és el principal mecanisme de la retenció de sodi en la cirrosi amb ascites. Segons aquesta hipòtesi, l'aldosterona no intervindria gaire ja que la quantitat de sodi que arriba al túbul distal és mínima <sup>84</sup>. La reabsorció proximal de sodi està influïda per canvis en el volum sanguini circulant. L'expansió d'aquest volum fa que disminueixi la reabsorció tubular proximal, mentre que una contracció del volum circulant fa que augmenti la reabsorció proximal de sodi <sup>101</sup>. Aquest procés té probablement un mecanisme multifactorial. Les alteracions del volum sanguini circulant produeixen canvis hidrostàtics i oncòtics en els capil·lars peritubulars que poden modificar la reabsorció de sodi en el túbul proximal <sup>102</sup>. Aquestes alteracions circulatòries poden provocar també l'alliberament de factors natriurètics humorals que inhibeixin la reabsorció de sodi al túbul proximal <sup>103</sup>. Finalment, s'ha demostrat també que l'estimulació del sistema nerviós simpàtic (SNS) augmenta la reabsorció tubular proximal de sodi <sup>104,105</sup>.

### 1.1.2. Retenció renal d'aigua

A més d'una alteració de l'excreció de sodi, els pacients cirròtics amb ascites presenten amb freqüència un trastorn de la capacitat renal per a excretar aigua<sup>55,59,106</sup>. Les manifestacions clíniques d'aquest trastorn són un augment de l'aigua corporal total i, en els casos més severs, hiponatrèmia per dilució<sup>107,108</sup>.

En els individus sans, l'aigua corporal total es manté dintre d'uns límits malgrat les variacions de la ingesta d'aigua que es produeixen al llarg del dia i, així, un augment de la ingesta d'aigua se segueix ràpidament d'un augment en l'excreció d'aigua lliure evitant la dilució dels fluids corporals i la hiponatrèmia. Contràriament, una disminució de la ingesta d'aigua s'associa a una disminució de l'excreció d'aigua lliure per prevenir la deshidratació i la hipernatrèmia. En els individus sans, la capacitat del ronyó per excretar una sobrecàrrega aquosa és suficient per mantenir constant l'aigua corporal en condicions d'una ingesta superior a 10 litres diaris. La capacitat renal per excretar aigua lliure s'acostuma a estimar mesurant l'aclariment d'aigua lliure (aigua lliure de soluts), el màxim flux urinari o l'osmolaritat urinària mínima després d'una sobrecàrrega aquosa oral o intravenosa.

L'aclariment d'aigua lliure després d'una sobrecàrrega aquosa és normal en els pacients cirròtics sense ascites i està disminuït en la majoria dels pacients amb

---

ascites<sup>58,106,107,109,110</sup>. En conseqüència, l'aigua corporal total és normal en els pacients cirròtics sense ascites i normalment està augmentada en els cirròtics amb ascites<sup>108</sup>. En els pacients amb ascites hi ha una correlació directa entre l'excreció renal de sodi i l'excreció d'aigua estimada pel mesurament del flux urinari després d'una sobrecàrrega aquosa<sup>106,107</sup>. La retenció de sodi és una condició necessària però no suficient perquè es produeixi la retenció d'aigua en els pacients cirròtics. De la mateixa manera que la retenció de sodi, l'alteració de la capacitat renal d'excretar aigua lliure no és uniforme en tots els pacients amb ascites sinó que varia molt de pacient a pacient<sup>111</sup>. En alguns pacients, la retenció d'aigua és moderada i només pot ser detectada en mesurar l'aclariment de lliure després d'una sobrecàrrega aquosa. Aquests pacients són capaços d'eliminar aigua normalment i de mantenir una concentració plasmàtica de sodi normal sempre i que la ingesta d'aigua es mantingui dintre d'uns límits normals. És important remarcar que una concentració plasmàtica de sodi normal en un pacient cirròtic amb ascites no és sinònim d'una capacitat renal per excretar aigua normal. En altres pacients, la severitat del trastorn és tan important que són incapaços d'eliminar l'aigua que beuen i desenvolupen hiponatrèmia i hipoosmolaritat. La incidència d'hiponatrèmia en els malalts cirròtics és del 35 %<sup>111,112</sup>. En la cirrosi amb ascites, la hiponatrèmia és pràcticament sempre d'origen dilucional, ja que es produeix en el context d'un augment de l'aigua corporal total. L'aparició d'hiponatrèmia per

---

dilució de forma espontània requereix un trastorn molt important de l'excreció d'aigua lliure ja que aquesta es produeix quan l'aclariment d'aigua lliure després d'una sobrecàrrega aquosa és inferior a 1 ml/min<sup>113</sup>. L'existència d'un trastorn de la capacitat renal d'excretar aigua lliure i/o hiponatrèmia per dilució s'associa amb una menor supervivència dels pacients cirròtics amb ascites<sup>3,112-117</sup>.

Els factors que intervenen en la patogènia de la retenció d'aigua en la cirrosi són diversos i inclouen una disminució de la quantitat del filtrat que arriba a la part ascendent de la nansa de Henle, una disminució de la síntesi renal de prostaglandines (PG) i un augment dels nivells plasmàtics d'hormona antidiürètica (ADH).

### 1.1.3. Vasoconstricció renal

La vasoconstricció de la circulació renal és el tercer tipus d'alteració renal que poden presentar els pacients cirròtics amb ascites. Quan la vasoconstricció no és molt accentuada, els pacients presenten una reducció moderada del FG amb un discret augment de les xifres de nitrogen ureic (BUN) i creatinina sèrica (inferiors a 30 i 1,5 mg/dl). Però quan la vasoconstricció és intensa, el resultat és el desenvolupament de la SHR.

---

L'alteració del funcionalisme renal en el curs de la cirrosi hepàtica va ser descrit per primera vegada per Flint i Frerichs fa més de cent anys<sup>53,54</sup>. El primer autor va observar l'existència d'oligúria sense albuminúria en malalts cirròtics amb ascites. A més, també va fer notar que els ronyons dels malalts que morien amb aquesta dolència eren morfològicament normals. El segon autor va fer el primer intent de descripció de la fisiopatologia del trastorn en suggerir que l'oligúria d'aquesta síndrome era deguda a un ompliment insuficient de la circulació sistèmica a causa del segrest de sang en l'àrea esplàncnica. Malgrat aquesta descripció tan antiga, el primer estudi que fa referència als canvis hidroelectrolítics i de funció renal que apareixen en els malalts amb dolències hepàtiques greus no va ser publicat fins a l'any 1956<sup>27</sup>.

Aquests autors van investigar els canvis produïts en la concentració sèrica d'urea, sodi i potassi, així com en el volum urinari i en l'excreció urinària de sodi, de malalts amb cirrosi hepàtica en fase terminal. Els estudis autòpsics van confirmar l'absència d'alteracions morfològiques en els ronyons d'aquests malalts. A part de fer èmfasi en el mal pronòstic que indica l'aparició d'azotèmia i hiponatrèmia, van descriure també la importància dels canvis circulatoris sistèmics que tenen aquests malalts. Van suggerir, per primera vegada, que aquestes alteracions en l'hemodinàmica sistèmica poden ser la causa de la insuficiència



---

renal. Publicacions posteriors <sup>55,56</sup> que inclouen un nombre més elevat de malalts van confirmar els resultats d'aquestes primeres investigacions.

El terme de síndrome hepatorenal va ser utilitzat per primera vegada per descriure la insuficiència renal que acompanya la cirurgia del tracte biliar <sup>118</sup>. Posteriorment, aquest terme s'ha utilitzat per referir-se a diferents tipus de trastorns de la funció renal que tenen lloc tant en el context d'una malaltia hepàtica com renal. Però, la majoria dels autors prefereixen reservar aquest terme per designar el trastorn característic de la funció renal que presenten els pacients cirròtics amb ascites, insuficiència hepàtica severa i hipertensió portal. Aquesta insuficiència renal es caracteritza per una intensa vasoconstricció renal que dona lloc a una disminució del FSR i del FG i a una retenció de sodi i aigua. Els ronyons dels pacients amb SHR no presenten cap alteració morfològica <sup>56,58,59,118-120</sup>. Aquesta mateixa síndrome pot aparèixer durant el curs d'una insuficiència hepàtica aguda.

La SHR és una complicació freqüent de la cirrosi. Pateixen aquesta alteració aproximadament un 20 % dels malalts cirròtics ingressats en un hospital <sup>121</sup>. Els pacients amb ascites tenen una probabilitat del 18 % de presentar SHR al cap d'un any, i una probabilitat del 40 % al cap de 5 anys <sup>64</sup>. La importància de la SHR és deguda a dos fets. En primer lloc, és una causa important d'ascites refractària <sup>67</sup> i, en segon lloc, i més important encara, és un signe de mal pronòstic en els malalts amb ascites <sup>3,122</sup>.

---

L'origen funcional de la SHR ha estat confirmat per estudis que mostren la normalització de la funció renal després del trasplantament hepàtic <sup>123-125</sup>. A més, han estat descrits casos en què s'han trasplantat amb èxit els ronyons de pacients amb SHR a pacients amb insuficiència renal crònica <sup>126</sup>. En altres casos, la SHR ha millorat o ha desaparegut després de la col·locació d'una anastomosi peritoneovenosa com a conseqüència de l'expansió plasmàtica que ocasiona <sup>127</sup>.

Estudis realitzats amb arteriografia renal, <sup>133</sup>Xe, excreció d'àcid para-aminohipúric o, més recentment, ultrasonografia amb Doppler han demostrat l'existència d'una severa vasoconstricció en els ronyons dels pacients amb SHR amb una disminució de la perfusió cortical renal molt característica <sup>128-134</sup>. Amb aquestes tècniques s'ha pogut demostrar l'existència d'una vasoconstricció mínima o moderada en els pacients cirròtics amb ascites i valors normals de BUN i creatinina sèrica, cosa que indica que les resistències vasculars renals poden estar augmentades abans del desenvolupament de SHR <sup>129-135</sup>.

Estudis recents que avaluen l'estat hemodinàmic sistèmic en els pacients cirròtics mostren que la vasoconstricció renal dels pacients amb SHR es produeix sense que hi hagi una disminució de l'índex cardíac, a diferència d'altres situacions clíniques que s'associen a una disminució de la perfusió renal. El patró hemodinàmic dels pacients amb SHR es caracteritza per un índex cardíac elevat i una disminució de la tensió arterial i de les resistències vasculars sistèmiques.

---

Investigacions recents que utilitzen la ultrasonografia amb Doppler han mostrat que els fluxos braquial i femoral estan disminuïts en els pacients cirròtics amb SHR, indicant que la vasoconstricció arterial d'aquests pacients no es limita a la circulació renal <sup>136,137</sup>. Aquests estudis suggereixen, indirectament, que el territori vascular responsable de la vasodilatació arterial i la disminució de les resistències perifèriques és la circulació esplàncnica.

Des del punt de vista clínic, hi ha dos tipus de SHR que es diferencien per l'evolució clínica i el pronòstic. La SHR tipus I es caracteritza per una insuficiència renal ràpidament progressiva que es defineix per un augment del 100 % de la xifra de creatinina sèrica inicial fins un nivell superior a 2,5 mg/dl (221 mmol/L) o una reducció del 50 % de l'aclariment de creatinina de 24 hores inicial fins un valor inferior a 20 ml/min en un període inferior a dues setmanes. La insuficiència renal s'acostuma a acompanyar d'oligúria, hiponatrèmia per dilució i hiperpotassèmia. Els pacients amb aquest tipus de SHR es troben en una situació clínica molt crítica amb signes d'insuficiència hepàtica avançada com icterícia, encefalopatia i/o coagulopatia. Aquesta forma de SHR és freqüent en la cirrosi d'etiologia alcohòlica quan s'associa a hepatitis alcohòlica, però també es dona en la cirrosi d'altres etiologies. Aproximadament en la meitat dels casos, aquest tipus de SHR es desenvolupa espontàniament, mentre que en la resta l'alteració de la funció renal s'associa cronològicament amb algunes complicacions o intervencions

---

terapèutiques (per exemple, infecció bacteriana, hemorràgia digestiva, paracentesi sense expansió plasmàtica, intervencions quirúrgiques majors...) <sup>56,64,138</sup>. Un estudi recent mostra que més d'un 15 % dels pacients amb una peritonitis bacteriana espontània (una infecció del líquid ascític molt freqüent en els pacients cirròtics) desenvolupen aquest tipus de SHR <sup>139</sup>. La SHR també es produeix en un 10-15 % dels pacients cirròtics amb ascites tractats amb paracentesi de gran volum i sense expansió del volum plasmàtic, mentre que és molt poc freqüent (< 3 %) en els pacients tractats amb seroalbúmina com a expansor plasmàtic <sup>19</sup>. La SHR progressiva és la complicació de la cirrosi amb pitjor pronòstic <sup>59,64,140</sup>. La mitjana de supervivència d'aquests pacients és inferior a dues setmanes a partir del diagnòstic <sup>64</sup>, i és molt inferior a la dels pacients amb insuficiència renal d'altres etiologies <sup>141</sup>. Aquest pronòstic tan dolent és degut a la combinació de diversos factors com són la insuficiència renal, la insuficiència hepàtica i, en alguns casos, altres patologies associades (infeccions, hemorràgia digestiva).

En el segon tipus de SHR, la insuficiència renal és estable (amb unes xifres de BUN i creatinina sèrica inferiors a 50 mg/dl i 2 mg/dl, respectivament) o bé no compleix els criteris de progressió definits pel tipus I. A diferència de la SHR progressiva, la SHR tipus II es desenvolupa en pacients amb una funció hepàtica relativament ben conservada. La conseqüència clínica més important d'aquest tipus de SHR és l'ascites resistent al tractament diürètic <sup>67</sup>. Com era previsible, la

---

supervivència d'aquests pacients és superior a la dels que presenten SHR progressiva, però inferior a la dels pacients amb ascites i sense insuficiència renal.

En la taula 1 estan resumits els criteris diagnòstics de la SHR proposats recentment per l'International Ascites Club. Malauradament no hi ha cap paràmetre clínic o analític que permeti establir amb seguretat el diagnòstic de SHR. El diagnòstic de SHR es basa normalment en la demostració d'una disminució del FG en absència de dades que suggereixin altres causes d'insuficiència renal habituals en la cirrosi (xoc, deshidratació, infeccions bacterianes, administració de fàrmacs nefrotòxics o glomerulonefritis per dipòsit d'immunocomplexos)<sup>28</sup>.

El primer pas per diagnosticar la SHR és l'estimació del FG. La creatinina sèrica no és un marcador gaire sensible del FG en els pacients cirròtics, ja que alguns pacients amb una disminució marcada del FG presenten valors normals o només lleugerament augmentats de creatinina sèrica<sup>142</sup>. Aquests nivells relativament baixos de creatina sèrica en relació al FG són deguts a l'estat nutricional deficient que presenten amb freqüència aquests pacients juntament amb una disminució de la producció endògena de creatinina. Els nivells de BUN també acostumen a ser inferiors als esperats a causa d'una disminució de la síntesi hepàtica d'urea o a una ingesta proteica deficient i, per tant, tampoc serveixen per estimar adequadament el FG. D'altra banda, els nivells de BUN poden estar augmentats per altres raons diferents de la disminució del FG, com és el cas de

---

**Taula 1.** Criteris diagnòstics de síndrome hepatorenal segons el Club Internacional d'Ascites (14)\*.

---

### **Criteris majors**

1. Hepatopatia aguda o crònica amb insuficiència hepàtica avançada i hipertensió portal.
2. Filtrat glomerular baix, estimat per una creatinina sèrica  $> 1,5$  mg/dl (133 mmol/L) o aclariment de creatinina de 24 h  $< 40$  ml/min.
3. Absència de xoc, infecció bacteriana activa i tractament actual o recent amb fàrmacs nefrotòxics. Absència de pèrdues de líquid per via gastrointestinal (vòmits repetits o diarrea intensa) o renal (pèrdua de pes  $> 500$  g/dia durant diversos dies en pacients amb ascites sense edema perifèric o  $> 1.000$  g/dia en pacients amb edema perifèric).
4. Absència de millora de la funció renal (disminució de la creatinina sèrica fins un valor  $\leq 1,5$  mg/dl (133 mmol/L) o augment de l'aclariment de creatinina fins un valor  $\geq 40$  ml/min) després de la retirada del tractament diürètic i expansió del volum plasmàtic amb 1,5 litres de solució salina isotònica.
5. Proteïnúria  $< 500$  mg/dia.
6. Absència de signes ecogràfics suggestius de malaltia renal crònica o uropatia obstructiva.

### **Criteris menors**

1. Diüresi  $< 500$  ml/dia.
2. Sodi urinari  $< 10$  mEq/L.
3. Osmolaritat urinària  $>$  osmolaritat plasmàtica.
4. Hematúria  $< 50$  hematies/camp.
5. Concentració sèrica de sodi  $< 130$  mEq/L

---

\* Tots els criteris majors són necessaris per al diagnòstic de síndrome hepatorenal. Els criteris menors no són imprescindibles, però la seva existència reforça el diagnòstic

---

l'hemorràgia digestiva. Finalment, l'aclariment de creatinina pot donar valors superiors als del FG real i requereix una recollida d'orina de 24 hores molt acurada. Malgrat totes aquestes limitacions, aquests paràmetres són els més utilitzats per estimar la funció renal en els pacients cirròtics donat que l'aclariment d'inulina o altres mètodes més precisos de mesurament del FG no estan justificats en la pràctica clínica diària. Com que la SHR és una forma d'insuficiència renal funcional, les característiques de l'orina són les pròpies de l'azotèmia prerrenal amb un volum d'orina i una concentració de sodi disminuïts i una osmolaritat urinària augmentada. És molt important remarcar que el diagnòstic de SHR no es pot fer, però, en base a les característiques de l'orina, ja que aquestes poden donar-se en altres tipus d'insuficiència renal <sup>143</sup>. Un altre aspecte important en el diagnòstic de la insuficiència renal en els pacients amb cirrosi és que totes les causes d'insuficiència renal (especialment la deplecció de volum, les glomerulonefritis, la necrosi tubular aguda (NTA) i la nefrotoxicitat per fàrmacs) han de ser descartades abans que el diagnòstic de SHR es pugui establir. La deplecció de volum pot ser descartada fàcilment avaluant la resposta renal a l'expansió del volum intravascular. En els pacients amb insuficiència renal induïda per la deplecció de volum, l'expansió del volum plasmàtic s'associa a una millora o normalització de la funció renal, mentre que en la SHR no es produeix cap millora. La presència de proteïnúria i/o hematúria ha de fer sospitar una glomerulonefritis. El diagnòstic

---

diferencial entre SHR i NTA pot ser més difícil, ja que alguns pacients cirròtics amb NTA tenen uns paràmetres urinaris suggestius d'una funció tubular preservada. La determinació en orina de b-2-microglobulina o d'enzims urinaris pot ajudar en el diagnòstic diferencial d'aquestes dues entitats <sup>144-147</sup>. Finalment, els pacients cirròtics tenen certa predisposició a desenvolupar insuficiència renal quan són tractats amb certs fàrmacs com els aminoglicòsids i els antiinflamatoris no esteroides (AINES) <sup>148</sup>. Per aquest motiu, abans de fer el diagnòstic de SHR, s'ha de descartar que hagin rebut tractament amb algun d'aquests fàrmacs.

## 1.2. FACTORS QUE INTERVENEN EN LA PATOGÈNIA DELS TRASTORNS DE LA FUNCIO RENAL EN LA CIRROSI

Els factors que juguen un paper primordial en la patogènia de les alteracions de funció renal i de la formació d'ascites i edema a la cirrosi hepàtica són diversos, destacant en especial l'existència d'hipertensió portal sinusoïdal, les alteracions a la circulació arterial i els canvis en l'activitat dels sistemes vasoactius, tant sistèmics com renals.



### 1.2.1. Hipertensió portal

La hipertensió portal és el factor clau en la formació d'ascites en els malalts amb malalties hepàtiques <sup>149-150</sup>. L'ascites és una complicació molt freqüent de les malalties hepàtiques que produeixen hipertensió portal sinusoïdal com la cirrosi, la síndrome de Budd-Chiari, les malalties venooclusives i les hepatitis agudes severes, però és infreqüent en els casos d'hipertensió portal presinusoïdal i extrahepàtica. La relació entre la hipertensió portal sinusoïdal i la formació d'ascites ha estat demostrada en estudis experimentals en què s'observa que l'obstrucció de la vena cava inferior o de les venes suprahepàtiques és seguida per una ràpida acumulació de líquid en la cavitat peritoneal. La formació d'ascites també té lloc en alguns models de cirrosi experimental (cirrosi induïda per tetraclorur de carboni, dimetilnitrosamina o lligadura del conducte biliar), però no quan es produeix l'obstrucció total o parcial de la vena porta.

L'explicació d'aquest fet no és coneguda, però podria ser conseqüència de les diferències anatòmiques i funcionals que hi ha entre la microcirculació hepàtica i esplàncnica. Els sinusoides hepàtics es caracteritzen perquè no tenen membrana basal i estan fenestrats i aquest fet els fa ser totalment permeables a les macromolècules, incloent-hi les proteïnes plasmàtiques. Aquesta característica no és del tot sorprenent si tenim en compte que la missió principal dels sinusoides

---

hepàtics és posar en íntim contacte els hepatòcits amb la sang que entra en el fetge. Com a conseqüència d'aquesta gran permeabilitat, el gradient oncòtic transsinusoïdal és pràcticament zero i la concentració de proteïnes a la limfa hepàtica és similar a la del plasma <sup>151</sup>. L'existència de cirrosi produeix canvis estructurals importants en el fetge, que originen un trastorn sever de la circulació intrahepàtica <sup>152</sup>. El progressiu dipòsit de col·lagen i la distorsió de l'arquitectura hepàtica normal a causa de la formació de nòduls fan augmentar la resistència al flux sanguini. D'altra banda, el dipòsit selectiu de col·lagen en l'espai de Disse (l'espai situat entre l'hepatòcit i les cèl·lules sinusoïdals) i la desaparició de la fenestració dels sinusoides té com a resultat la capillarització dels sinusoides i el trastorn de l'intercanvi metabòlic entre la sang i els hepatòcits, cosa que agreuja el grau d'insuficiència hepàtica. L'augment de les resistències vasculars en la cirrosi es localitza tant en les àrees sinusoïdals com postsinusoïdals i és deguda a un augment passiu de la resistència sinusoïdal. A més, hi ha un component actiu de la resistència vascular que és degut als miofibroblastos presents en els sinusoides i en les vènules hepàtiques terminals. Les propietats contràctils d'aquestes cèl·lules es veuen afectades pels vasoconstrictors endògens i poden ser regulades pels vasodilatadors i els fàrmacs que antagonitzen els factors vasoconstrictors <sup>153</sup>. L'augment de la pressió sinusoïdal determina un augment del pas de limfa des de la llum sinusoïdal a l'espai intersticial <sup>154-159</sup> La relació entre la pressió sinusoïdal i la

---

formació de limfa és tan estreta que, per cada mil·límetre de mercuri que augmenta la pressió sinusoïdal, la producció de limfa augmenta en un 60 % <sup>155</sup>. Els mecanismes amb què s'intenta compensar aquesta sobreproducció de limfa i, per tant, l'augment de la pressió intersticial intrahepàtica són la formació d'ascites i un increment de la circulació de limfa pel conducte toràcic <sup>160,161</sup>.

Per contra, les característiques estructurals i funcionals de la microcirculació esplàncnica són molt diferents de les del fetge <sup>162</sup>. En primer lloc, els capil·lars esplàncnics són molt menys porosos que els sinusoides hepàtics i tenen membrana basal. A més, la microcirculació intestinal té un mecanisme d'autoregulació de la pressió capil·lar i del coeficient de filtració capil·lar que no té la microcirculació hepàtica <sup>163-167</sup>. En conseqüència, quan es produeix un augment de la pressió portal, només el 60 % es transmet a la circulació esplàncnica <sup>164-168</sup> i aquest fet explicaria la infreqüència de l'ascites en la hipertensió portal presinusoïdal <sup>169</sup>.

Però l'augment de les resistències, a més d'intervenir en la formació d'ascites, origina la formació de circulació col·lateral amb què s'aconsegueix desviar part del flux sanguini portal a la circulació sistèmica. Aquestes col·laterals portosistèmiques es formen a partir de la dilatació de venes preexistents que, en condicions normals, es troben obstruïdes i també a partir de la formació de nous vasos. Aquesta circulació col·lateral és responsable d'algunes de les complicacions

---

clíniques de la cirrosi com l'hemorràgia per varices esofàgiques i l'encefalopatia hepàtica. A més, les derivacions portosistèmiques poden ocasionar el pas de substàncies des de la circulació esplàncnica a la sistèmica que en condicions normals serien metabolitzades pel fetge i que podrien estar implicades en el desenvolupament de les alteracions hemodinàmiques i/o neurohumorals de la cirrosi.

La important contribució del llit vascular hepàtic en la formació de l'ascites ha estat posada de manifest en estudis experimentals. La col·locació del fetge en posició supradiafragmàtica juntament amb la lligadura de la cava inferior fa que l'ascites es formi a la cavitat toràcica i no a l'abdominal. I encara més, si el fetge es posa dins d'una bossa de cel·lofana, l'ascites s'acumula dins de la bossa <sup>170,171</sup>.

Hi ha altres evidències del paper clau que té la hipertensió portal en la patogènia de l'ascites i dels trastorns de la funció renal en la cirrosi. En els pacients cirròtics tractats amb anastomosis portosistèmiques quirúrgiques per a la prevenció de recidiva d'hemorràgia per varices esofàgiques, l'aparició d'ascites i SHR és molt infreqüent <sup>172</sup>. A més, la reducció de la pressió portal amb anastomosis portocavals quirúrgiques <sup>173,174</sup> o la derivació percutània portosistèmica intrahepàtica (DPPI) <sup>175-182</sup>, un mètode de realització d'una anastomosi portocaval no quirúrgica, milloren els trastorns de funció renal i produeixen una disminució o desaparició de l'ascites en els pacients amb ascites refractària. El mecanisme a

---

través del qual la hipertensió portal contribueix al desenvolupament dels trastorns de la funció renal i formació d'ascites en la cirrosi no es coneix totalment.

### 1.2.2. Trastorns circulatoris

La cirrosi hepàtica es caracteritza per un trastorn de la circulació arterial sistèmica que consisteix en una reducció de les resistències vasculars i de la pressió arterial i un marcat augment del cabal cardíac<sup>128,136,137,183-188</sup>. Aquesta circulació hiperdinàmica s'observa també en els models experimentals de cirrosi i precedeix cronològicament a la formació de l'ascites, tornant-se més marcada a mesura que avança la malaltia. El territori vascular responsable de la reducció de les resistències vasculars és la circulació esplàncnica. En els pacients cirròtics i els animals amb hipertensió portal s'observa una vasodilatació arterial esplàncnica molt marcada<sup>189-194</sup> i encara és objecte de discussió si aquesta vasodilatació arterial també es produeix en altres territoris vasculars.

El mecanisme d'aquesta circulació hiperdinàmica en la cirrosi és, ara com ara, desconegut, però han estat proposades diverses explicacions com l'existència de fistules arteriovenoses, una disminució de la sensibilitat als vasoconstrictors i un augment dels nivells de factors vasodilatadors<sup>187,195,196</sup>. Aquest darrer mecanisme ha estat el més estudiat i s'han descrit nivells augmentats de glucagó, pèptid

---

intestinal vasoactiu, prostaglandines, substància P, pèptida relacionada amb els gens de la calcitonina i factor activador de les plaquetes tant en pacients cirròtics com en animals d'experimentació, encara que el seu paper en la patogènesi de la vasodilatació no està del tot aclarit <sup>187,191,197-203</sup>. Diversos estudis recents han centrat l'atenció en l'òxid nítric (ON) com a possible mitjancer de la vasodilatació arterial en la cirrosi <sup>204</sup>. L'ON és un potent agent vasodilatador sintetitzat en l'endoteli vascular per l'enzim ON sintetasa a partir de l'aminoàcid L-arginina <sup>205,206</sup>. L'ON es produeix en els vasos en condicions normals i es creu que juga un paper molt important en el manteniment d'un estat de vasodilatació en la circulació arterial. S'han publicat diversos estudis que suggereixen un augment de la síntesi d'ON en animals d'experimentació amb cirrosi i ascites <sup>207-211</sup>. L'activitat de l'ON sintetasa (estimada per la producció *in vitro* d'ON a partir de teixit vascular o per la concentració aòrtica de guanosina monofosfat cíclic, el segon missatger de l'ON) està augmentada en rates amb cirrosi i ascites <sup>210,211</sup>. L'observació que l'administració d'un inhibidor de la síntesi d'ON produeix un augment de la pressió arterial més gran en rates cirròtiques amb ascites que en rates normals dona suport a aquesta dada <sup>212</sup>. A més, l'administració crònica d'inhibidors de la síntesi d'ON a rates cirròtiques amb ascites a una dosi que normalitza l'activitat de l'ON sintetasa en la paret arterial (estimada per la concentració aòrtica de guanosina monofosfat cíclic) s'associa amb una normalització de la pressió arterial, resistències vasculares

---

sistèmiques i cabal cardíac <sup>213</sup>. L'observació que les concentracions sèriques de nitrit i nitrat (metabòlits de l'ON) es troben augmentades en els pacients cirròtics amb ascites, també suggereix l'existència d'una producció d'ON augmentada en la cirrosi humana <sup>214</sup>. Totes aquestes dades suggereixen que la síntesi d'ON es troba augmentada en la cirrosi i juga un paper molt important en la patogènesi de la vasodilatació arterial.

### 1.2.3. Sistemes vasoactius

Diferents sistemes neurohumorals i substàncies endògenes amb propietats vasoactives i activitat sobre el transport renal de sodi i aigua han estat implicats en la patogènesi dels trastorns de la funció renal en la cirrosi.

L'activitat dels sistemes vasoconstrictors endògens com el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el SNS i l'ADH està augmentada en la majoria de pacients cirròtics amb ascites <sup>215</sup> i el grau d'activació es correlaciona amb la pressió portal <sup>185,216-218</sup>. Aquests sistemes possiblement participen en el manteniment de la pressió arterial, ja que el seu bloqueig produeix hipotensió arterial en aquests malalts. A més, aquests sistemes tenen un important efecte antinatriurètic i/o antidiurètic, i també participen en la retenció renal de sodi i aigua. Per últim, donat que els pacients amb SHR són els que presenten un augment més

---

marcat de l'activitat d'aquests sistemes, és probable que intervinguin també en la patogènia de la vasoconstricció renal. La concentració plasmàtica d'endotelina (ET), un pèptid amb un potent efecte vasoconstrictor sintetitzat a nivell de l'endoteli vascular, es troba també augmentada en els pacients cirròtics amb ascites. El paper de l'ET en les alteracions de la funció renal i de l'hemodinàmica sistèmica en la cirrosi es desconeix ara per ara, tot i que s'ha suggerit que l'ET podria contribuir a la vasoconstricció renal en pacients amb SHR <sup>219</sup>.

Encara que pugui resultar paradoxal, la concentració plasmàtica de substàncies amb efecte natriurètic, en especial el pèptid natriurètic atrial (ANP) i el pèptid natriurètic cerebral (BNP), es troba augmentada en els pacients cirròtics amb ascites. El paper que aquestes substàncies juguen en les alteracions hemodinàmiques i de funció renal en la cirrosi humana no és conegut. Estudis realitzats en la cirrosi experimental suggereixen que els pèptids natriurètics participen en el manteniment de l'hemodinàmica renal, ja que l'administració d'antagonistes d'aquestes substàncies produeix insuficiència renal.

Els sistemes vasoactius intrarenals sembla que tenen un important paper en la regulació de la funció renal en la cirrosi amb ascites. S'han demostrat alteracions en diversos sistemes intrarenals, en especial les PG, l'ON, el sistema calicreïna-bradicinina, l'adenosina i els leucotriens <sup>220</sup>. La síntesi renal de PG vasodilatadores es troba augmentada en els pacients cirròtics amb ascites en



---

comparació amb els pacients sense ascites i participen de forma important en el manteniment del FSR i el FG (en especial, la PGI<sub>2</sub>) i de l'excreció d'aigua (PGE<sub>2</sub>). Aquesta afirmació es basa fonamentalment en l'observació que l'administració d'AINES, que inhibeixen la síntesi de PG, a pacients amb ascites produeix una disminució del FG i retenció d'aigua. Els pacients cirròtics amb SHR presenten una disminució de l'excreció urinària de PG vasodilatadores, cosa que ha suggerit que un dèficit en la síntesi d'aquestes substàncies podria contribuir a la patogènia de la vasoconstricció renal. La informació disponible en relació a altres sistemes vasoactius renals és molt limitada. Es desconeix si hi ha modificacions en la producció renal d'ON en la cirrosi humana. Estudis realitzats en animals d'experimentació suggereixen que, com les PG, l'ON participa en el manteniment de l'hemodinàmica renal. L'eliminació urinària de calicreïna es troba augmentada en els pacients amb ascites sense insuficiència renal, cosa que suggereix l'existència d'un augment de l'activitat del sistema calicreïna-bradicinina que podria exercir un efecte vasodilatador en la circulació renal. Per últim, s'ha suggerit que els leucotriens i l'adenosina, que posseeixen una intensa acció vasoconstrictora, podrien jugar un paper en la patogènia de la vasoconstricció renal.

---

### 1.2.3.1.SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El SRAA és un sistema molt important en la regulació del volum del fluid extracel·lular i la pressió arterial <sup>221,222</sup>. En condicions normals, l'activitat del SRAA varia de forma inversa al balanç de sodi. Un balanç de sodi positiu, que expandeix el volum extracel·lular, inhibeix l'activitat del SRAA, mentre que un balanç de sodi negatiu, i la consegüent contracció del volum extracel·lular, s'associa a una marcada activació d'aquest sistema. Les substàncies efectores del SRAA són l'angiotensina II i l'aldosterona. Els efectes biològics més importants d'aquestes dues substàncies són la vasoconstricció arterial i la retenció de sodi, respectivament. L'angiotensina II és un dels vasoconstrictors més potents que es coneixen. A més de tenir un efecte directe sobre les cèl·lules musculars llises dels vasos, l'angiotensina II interacciona amb el sistema nerviós simpàtic per produir vasoconstricció. La vasculatura renal és molt sensible a l'efecte vasoconstrictor de l'angiotensina II i la infusió d'aquest pèptid en baixes dosis produeix una reducció marcada del FSR i del FG en absència de canvis en la pressió arterial sistèmica. La reducció del FSR és proporcionalment superior a la del FG, cosa que suggereix un efecte vasoconstrictor més potent sobre l'arteriola eferent. A més del seu efecte vascular, l'angiotensina II també redueix l'excreció de sodi a través d'un efecte directe sobre la reabsorció tubular de sodi. L'aldosterona és molt efectiva

---

incrementant la reabsorció de sodi en el túbul col·lector on actua sobre les cèl·lules principals a través de dos mecanismes: d'una banda, inserint nous canals de sodi en la membrana luminal i, de l'altra, augmentant l'activitat  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPasa en la membrana basolateral. Malgrat que l'aldosterona només és responsable de la reabsorció d'un 3-4 % del sodi filtrat, aquesta petita fracció és crucial en la regulació del balanç de sodi corporal.

De tots els factors potencialment implicats en la regulació de l'excreció de sodi en la cirrosi, l'aldosterona ha estat el més estudiat. Els nivells plasmàtics d'aldosterona estan augmentats en la majoria dels pacients cirròtics amb ascites i marcada retenció de sodi<sup>77,89,92,97,185,215,223-226</sup>. En els pacients cirròtics amb ascites i moderada retenció de sodi, els nivells plasmàtics d'aldosterona poden estar discretament augmentats o ser normals. És important remarcar que aquesta concentració "normal" d'aldosterona es produeix en una situació en què la quantitat corporal total de sodi és tal que en un individu normal suprimiria la concentració d'aldosterona. Són diverses les evidències a favor d'un paper de l'aldosterona en la patogènesi de la retenció de sodi en la cirrosi: 1/ entre l'excreció urinària de sodi i els nivells plasmàtics d'aldosterona hi ha una correlació inversa<sup>77,89,92,185,227</sup>; 2/ els estudis en animals amb cirrosi experimental mostren l'existència d'una relació cronològica entre l'hiperaldosteronisme i la retenció de sodi<sup>71</sup>; i 3/ l'administració d'espironolactona, un antagonista específic de l'aldosterona, augmenta l'excreció

---

urinària de sodi en la gran majoria de pacients cirròtics amb ascites i sense insuficiència renal <sup>7,8,10,228</sup>. L'observació que la retenció de sodi pot tenir lloc en pacients cirròtics amb nivells d'aldosterona normals ha fet pensar en l'existència d'altres factors que poden contribuir a l'augment de la retenció de sodi en la cirrosi <sup>229</sup>. A més, també s'ha suggerit que els pacients cirròtics podrien tenir una sensibilitat tubular a l'aldosterona augmentada <sup>77,89</sup>. Això explicaria la resposta natriurètica a l'espironolactona que presenten els pacients cirròtics amb ascites i concentracions plasmàtiques d'aldosterona normals <sup>10,228</sup>. A més de l'aldosterona, nivells intrarenals d'angiotensina II augmentats podrien contribuir a la retenció de sodi en els pacients cirròtics per un efecte directe sobre la reabsorció tubular de sodi, encara que no hi ha cap evidència directa.

Els nivells augmentats d'aldosterona en els pacients cirròtics amb ascites són deguts a una estimulació de la secreció d'aldosterona i no a una alteració del seu catabolisme, ja que l'aclariment hepàtic d'aldosterona és normal o només es troba discretament disminuït en aquests pacients <sup>76,97,229</sup>. Dels diferents mecanismes que regulen la secreció d'aldosterona, l'augment de l'activitat del SRAA és probablement el responsable de l'hiperaldosteronisme de la cirrosi com ho demostra el fet que l'activitat renina plasmàtica (ARP), que estima l'activitat del SRAA, es troba augmentada en la majoria dels pacients cirròtics amb ascites i es correlaciona amb la concentració plasmàtica d'aldosterona <sup>92,94,98,185,223-225,230,231</sup>.

---

Investigacions en què s'ha utilitzat fàrmacs que inhibeixen el SRAA han donat evidències que suggereixen que aquest sistema s'activa com a conseqüència d'un marcat trastorn de l'hemodinàmica sistèmica. L'administració d'antagonistes del receptor de l'angiotensina II o inhibidors de l'enzim conversor a pacients cirròtics amb ascites i nivells augmentats d'ARP indueix una marcada disminució de la pressió arterial i de les resistències vasculars sistèmiques, cosa que demostra que l'activació del SRAA és una resposta hemostàtica per mantenir la pressió arterial en aquests pacients <sup>99,232-234</sup>.

L'activació del SRAA és particularment intensa en pacients amb SHR, i això corrobora el probable paper de l'angiotensina II en la patogènesi de la vasoconstricció renal en la SHR <sup>98,148,235-238</sup>. Però, a causa que la inhibició del SRAA s'associa amb hipotensió arterial en els pacients amb nivells elevats d'ARP, es fa difícil estudiar els efectes del SRAA sobre la funció renal independentment dels efectes sobre l'hemodinàmica sistèmica. No hi ha en l'actualitat inhibidors o antagonistes de l'angiotensina II amb un efecte selectiu sobre la vasculatura renal que permetin estudiar aquesta possibilitat.

---

### 1.2.3.2.SISTEMA NERVIÓS SIMPÀTIC

El SNS és un altre sistema important en el control del volum del fluid extracel·lular i de la pressió arterial <sup>239</sup>. Aquest sistema està format per uns mecanismes sensors localitzats estratègicament i amb capacitat per detectar el nivell d'ompliment de la circulació sistèmica i els nervis simpàtics que són el mecanisme efector. Els efectes hemodinàmics de l'activació del SNS són el resultat de l'acció directa de les catecolamines, norepinefrina (NE) i epinefrina sobre els seus receptors específics i es caracteritzen per produir vasoconstricció en la majoria dels vasos sanguinis i augmentar la contractilitat i la freqüència cardíaca. Un augment de la quantitat de sodi corporal total suficient per expandir el volum intravascular estimula els receptors de volum localitzats en les artèries caròtides, aorta i l'aparell juxtaglomerular. L'augment de la tensió sobre aquests receptors es converteix en un senyal nerviós que s'envia a l'hipotàlem on inhibeix l'activitat del SNS i del nucli supraòptic, inhibint la secreció d'ADH. Contràriament, una disminució de la quantitat de sodi corporal total o de la pressió arterial estimula l'activitat del SNS i la secreció d'ADH. A nivell del ronyó, hi ha moltes estructures que es troben innervades per fibres simpàtiques noradrenèrgiques com les arterioles aferent i eferent, l'aparell juxtaglomerular, els túbuls proximals, la part gruixuda de la nansa de Henle ascendent i els túbuls distal i col·lector <sup>104,105</sup>. En

---

condicions experimentals, l'estimulació progressiva del SNS produeix un augment de la secreció de renina i de la reabsorció de sodi i una vasoconstricció renal amb reducció del FSR i del FG<sup>222,239</sup>.

Hi ha nombrosos estudis que mostren evidències de l'existència d'un augment de l'activitat del SNS en la cirrosi. La concentració plasmàtica de NE en la circulació sistèmica, un índex de l'activació del SNS, està augmentada en la majoria dels pacients cirròtics amb ascites i és normal o està discretament augmentada en els pacients sense ascites<sup>217,238,240-246</sup>. Aquest augment dels nivells plasmàtics de NE és degut a un augment de l'activitat del SNS i no a una alteració de la seva eliminació, ja que l'aclariment metabòlic i l'extracció hepàtica de NE en aquests malalts són normals o només lleugerament disminuïts<sup>247-251</sup>. L'augment de l'activació del SNS té lloc en diversos territoris vasculars que inclouen els ronyons, òrgans esplànquics, cor, múscle i pell, fet que dóna suport a la idea d'una activació generalitzada del SNS<sup>243,248-251</sup>. L'evidència directa de l'existència d'un augment de l'activació del SNS en la cirrosi s'ha obtingut mitjançant el mesurament de la descàrrega nerviosa simpàtica dels nervis musculars perifèrics. L'activitat nerviosa simpàtica a nivell muscular està augmentada en els pacients cirròtics amb ascites i és normal en els pacients sense ascites, i, així, mostra una correlació directa amb la concentració plasmàtica de NE<sup>252</sup>.

---

Donat que el SNS té importants efectes sobre la funció renal, és raonable pensar que l'augment de l'activitat del SNS en la cirrosi juga un paper en la patogènia dels trastorns de la funció renal. Hi ha vàries evidències que suggereixen que el SNS participa en la retenció de sodi i aigua en la cirrosi, com el fet que l'activitat del SNS té una correlació inversa amb l'excreció urinària de sodi i aigua<sup>217,248,252</sup>. A més, la denervació renal bilateral augmenta el volum urinari i l'eliminació de sodi en animals amb cirrosi experimental i ascites<sup>253,254</sup>. De forma similar, el bloqueig mitjançant anestèsia del SNS lumbar, una maniobra que disminueix l'activitat del SNS renal, millora l'excreció de sodi en pacients amb cirrosi i ascites<sup>255</sup>. Finalment, els pacients amb SHR tenen nivells plasmàtics de NE més alts que els pacients sense insuficiència renal i els nivells arterials i venosos de NE es correlacionen inversament amb el FSR, cosa que suggereix que el SNS podria participar en la vasoconstricció renal que presenten els pacients amb SHR<sup>215,238,256</sup>. A més, la inhibició aguda del SNS amb clonidina en pacients amb cirrosi s'associa a una reducció de la resistència vascular renal i un augment del FG i de la fracció de filtració, cosa que suggereix que l'activació del SNS produeix una vasoconstricció renal mitjançant l'augment del to arterial de l'arteriola aferent<sup>251</sup>.

La causa de l'augment de l'activació del SNS en la cirrosi amb ascites no és del tot coneguda. S'han proposat dues possibles explicacions: una seria com a resposta mitjançada per baroreceptors a la vasodilatació arterial que presenten



---

aquests pacients <sup>257</sup>, i l'altra seria l'existència d'un reflex hepatorenal com a conseqüència de l'activació dels baroreceptors hepàtics a causa de la hipertensió sinusoïdal <sup>258-260</sup>. La primera explicació és la més acceptada donat que el volum sanguini central es troba disminuït en els pacients cirròtics i es correlaciona inversament amb l'activitat del SNS <sup>261,262</sup> i l'activitat del SNS pot ser suprimida per maniobres que augmenten el volum sanguini arterial efectiu (com l'expansió del volum central o la inserció d'una derivació peritoneovenosa) sense afectar la pressió sinusoïdal <sup>247,263</sup>.

### 1.2.3.3. PROSTAGLANDINES I ALTRES EICOSANOIDES

En el ronyó hi ha diverses estructures que sintetitzen PG, especialment el glomèrul, les arterioles aferent i eferent, les cèl·lules intersticials medul·lars, la part descendent de la nansa de Henle i els túbuls corticals i medul·lars <sup>264</sup>. El glomèrul renal sintetitza majoritàriament PGI<sub>2</sub> i, en menor quantitat, PGE<sub>2</sub>, tromboxà A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) i prostaglandina F<sub>2a</sub> (PGF<sub>2a</sub>); les arterioles aferent i eferent produeixen PGI<sub>2</sub> i PGE<sub>2</sub> i les cèl·lules intersticials medul·lars i les cèl·lules epitelials dels túbuls col·lectors produeixen PGE<sub>2</sub>. Les PG sintetitzades en el glomèrul i les arterioles participen en la regulació del FSR i el FG, mentre que les sintetitzades en les cèl·lules tubulars i intersticials medul·lars participen probablement en la

---

modulació de la reabsorció de sodi i aigua. La  $PGE_2$  i la  $PGI_2$  són potents vasodilatadors renals, mentre que el  $TXA_2$  és vasoconstrictor. En condicions normals, les PG renals probablement no juguen cap paper en la regulació de la funció renal, però tenen un efecte protector de la circulació renal en situacions associades a un augment de l'activitat dels sistemes vasoconstrictors renals<sup>264</sup>. A més, les PG, especialment la  $PGE_2$ , modulen l'efecte tubular de l'ADH i inhibeixen la reabsorció d'aigua que ocasiona aquesta hormona<sup>265,266</sup>. Com que s'ha demostrat que l'ADH estimula la síntesi renal de  $PGE_2$ <sup>267</sup>, és probable que hi hagi un mecanisme de retroacció negatiu a través del qual l'ADH estimuli la síntesi del seu antagonista, la  $PGE_2$ , a nivell de les cèl·lules del túbul col·lector. Hi ha un estudi en què es demostra que els malalts amb ascites que tenen un aclariment d'aigua lliure positiu i nivells alts d'ADH després d'una sobrecàrrega d'aigua, tenen un augment de l'excreció urinària de  $PGE_2$ , mentre que l'excreció urinària d'aquesta prostaglandina és molt baixa en els malalts que no poden diluir l'orina després d'una sobrecàrrega d'aigua<sup>268</sup>. L'efecte inhibitor de la  $PGE_2$  sobre l'acció tubular de l'ADH podria explicar per què alguns malalts cirròtics són capaços d'eliminar aigua lliure tot i tenir unes concentracions plasmàtiques d'ADH molt altes.

Les PG semblen tenir un paper destacat en l'homeostasi de la circulació renal i de l'excreció d'aigua en la cirrosi amb ascites. L'excreció urinària de  $PGE_2$  i 6-keto-prostaglandina  $F_{1a}$ , que estimen la síntesi renal de  $PGE_2$  i  $PGI_2$ ,

respectivament, està augmentada en els pacients amb cirrosi i ascites i sense insuficiència renal quan es compara amb individus sans i amb pacients cirròtics sense ascites<sup>238,269-274</sup>. Les evidències que hi ha en favor del paper de les PG en el manteniment del FSR i el FG en la cirrosi amb ascites es basen en estudis que utilitzen AINES per inhibir la síntesi de PG. L'administració d'AINES als pacients cirròtics amb ascites i una marcada activació dels sistemes vasoconstrictors produeix una gran disminució del FSR i del FG, però no té cap efecte o l'efecte que produeix és molt petit en els pacients sense activació d'aquests sistemes<sup>238,275-278</sup>.

Un augment de la producció renal de PGE<sub>2</sub> també contribueix al manteniment de l'excreció d'aigua lliure en els pacients cirròtics amb ascites no azotèmics, mentre que la inhibició de la síntesi de PG amb AINES en aquests pacients altera l'excreció d'aigua lliure sense afectar l'hemodinàmica renal<sup>279</sup> i sense produir canvis en la concentració plasmàtica d'ADH.

La relació entre les PG renals i la SHR presenta certes controvèrsies. En diversos estudis s'ha observat que els pacients amb SHR tenen una excreció urinària de PGE<sub>2</sub> i 6-keto-PGF<sub>1α</sub> més baixa que els pacients amb ascites i sense insuficiència renal, cosa que suggereix que una disminució de la síntesi de PG podria jugar un paper en la patogènia de la SHR<sup>238,271-273,280</sup>. El fet que el ronyó dels pacients amb SHR tingui un baix contingut de prostaglandina H<sub>2</sub> sintetasa (la ciclooxigenasa medul·lar) dóna suport a aquesta hipòtesi<sup>281</sup>. Altres estudis, però,

no han trobat que l'excreció urinària de PG vasodilatadores estigui disminuïda en pacients amb SHR<sup>282</sup>. Aquesta síntesi "normal" de PG podria considerar-se baixa en relació a l'activitat augmentada dels sistemes vasoconstrictors. Com que la màxima activació dels sistemes vasoconstrictors es produeix en els pacients amb SHR, s'ha proposat que la reducció del FSR i el FG que presenten aquests pacients és el resultat d'un balanç entre els sistemes vasoconstrictors i la producció renal de PG vasodilatadores<sup>148</sup>. Basat en el fet que l'excreció urinària de PGE<sub>2</sub> i 6-keto-PGF<sub>1a</sub> està disminuïda i l'excreció urinària de TXA<sub>2</sub> està augmentada, s'ha proposat que la SHR podria produir-se com a conseqüència del trencament del balanç entre la síntesi renal de PG vasodilatadores i vasoconstrictores<sup>280,283</sup>. Aquestes dades, però, no han estat confirmades per estudis posteriors<sup>271-273</sup>. A més, l'administració d'inhibidors de la síntesi de TXA<sub>2</sub> no millora la funció renal en aquests pacients<sup>284</sup>.

Estudis recents suggereixen que la síntesi de PG en la cirrosi es troba també augmentada en els òrgans extrarenals. Els pacients amb cirrosi presenten una excreció augmentada de 2-3- dinor-6-keto-PGF<sub>1a</sub>, un metabolit de la PGI<sub>2</sub> considerat un índex de la producció sistèmica de PGI<sub>2</sub><sup>198,282</sup>. Com que les PG són potents vasodilatadors en la circulació sistèmica, un augment de la seva síntesi podria contribuir a la vasodilatació arterial de la cirrosi. Aquesta observació és consistent amb l'observació que la indometacina augmenta les resistències

---

vasculars sistèmiques i millora la circulació hiperdinàmica en els pacients cirròtics<sup>199</sup>.

No es coneix gaire cosa sobre el possible paper d'altres eicosanoides diferents de les PG en la patogènia dels trastorns de la funció renal en la cirrosi. L'excreció urinària de leucotriè E<sub>4</sub> i N-acetil-leucotriè E<sub>4</sub>, compostos amb un efecte vasoconstrictor en la circulació renal, està augmentada en els cirròtics amb SHR si es compara amb individus sans i pacients sense ascites, cosa que suggereix que els leucotriens podrien participar en la patogènia d'aquesta síndrome<sup>285,286</sup>.

#### 1.2.3.4.HORMONA ANTIDIÜRÈTICA

L'ADH juga un paper central en la regulació del metabolisme de l'aigua. En condicions fisiològiques, l'ADH és secretada per la neurohipòfisi en resposta a estímuls oncòtics. L'augment de l'osmolaritat plasmàtica estimula l'alliberació d'ADH, mentre que una reducció de l'osmolaritat plasmàtica és seguida per una inhibició de l'alliberament d'ADH i, per tant, una disminució dels nivells plasmàtics d'ADH<sup>287</sup>. En situacions patològiques, però, la secreció d'ADH pot estar influïda per canvis en l'hemodinàmica sistèmica de manera que una reducció de la pressió arterial o del volum sanguini central pot induir la secreció d'ADH per la neurohipòfisi. Aquest efecte està mediat per baroreceptors de baixa i alta pressió

---

i és independent dels canvis en l'osmolaritat plasmàtica (és a dir, es tracta d'una secreció no osmòtica) <sup>288</sup>. L'efecte biològic més important de l'ADH és la reabsorció d'aigua a nivell de les cèl·lules del túbul col·lector a través de la regulació dels canals d'aigua. Aquest efecte es produeix mitjançant els receptors V<sub>2</sub> i és modulats per la PGE<sub>2</sub>. A més, l'ADH és un potent vasoconstrictor quan actua sobre els receptors V<sub>1</sub> localitzats en les cèl·lules musculars llises vasculars. L'efecte vasoconstrictor és particularment marcat en la circulació esplàncnica, muscular i cutània, però també té efecte sobre la circulació renal.

Estudis en humans i en animals d'experimentació mostren importants evidències del paper que juga l'ADH en la patogènia de la retenció d'aigua en la cirrosi amb ascites, confirmant així els resultats d'estudis més antics <sup>289,290</sup>: 1/ els nivells plasmàtics d'ADH es troben augmentats en la majoria dels pacients cirròtics i es correlacionen directament amb la reducció de l'excreció d'aigua lliure; així, els pacients amb nivells elevats d'ADH són els que presenten una major alteració del metabolisme de l'aigua <sup>107,279,291-296</sup>; 2/ en rates amb cirrosi i ascites hi ha una relació cronològica entre la hipersecreció d'ADH i l'alteració de l'excreció d'aigua lliure <sup>297,298</sup>; 3/ les rates Brattleboro (rates amb una deficiència congènita d'ADH) amb cirrosi no presenten cap alteració en l'excreció d'aigua <sup>299</sup>; 4/ els ronyons de rates cirròtiques amb ascites mostren un augment de l'expressió del gen de l'aquaporina que és la reguladora dels canals d'aigua que depenen de l'ADH <sup>300</sup>; i 5/

---

l'administració d'antagonistes específics de l'efecte tubular de l'ADH (antagonistes dels receptors  $V_2$ ) normalitza la capacitat renal d'excretar aigua lliure en rates cirròtiques (301,302). L'ADH pot contribuir també en la patogènia de la SHR en la cirrosi a causa del seu efecte vasoconstrictor. Els nivells plasmàtics d'ADH en pacients cirròtics amb ascites es correlacionen amb el FSR i el FG, i són més elevats en els pacients que tenen SHR <sup>279</sup>.

L'augment dels nivells plasmàtics d'ADH en la cirrosi és degut a un augment de la síntesi a nivell de l'hipotàlem i no a una disminució de l'aclariment metabòlic d'aquesta <sup>303-305</sup>. L'augment de la síntesi d'ADH és degut a una hipersecreció no osmòtica d'ADH, ja que molts pacients presenten un nivell d'hponatrèmia i hipoosmolaritat suficient per suprimir l'alliberació d'ADH en individus normals <sup>291,279</sup>. Això fa pensar que els nivells encara serien més alts si no hi hagués la hipoosmolaritat plasmàtica. Altres fets que donen suport a la idea de la hipersecreció no osmòtica són els següents: 1/ l'administració d'una sobrecàrrega d'aigua capaç de reduir la concentració d'ADH a nivells indetectables en persones sanes, no produeix una adequada inhibició de l'hormona en els malalts cirròtics amb ascites <sup>268</sup>; 2/ en aquests malalts s'ha observat una correlació directa entre els nivells d'ADH i el grau d'alteració de l'excreció d'aigua lliure <sup>306</sup>; i 3/ el fet que l'administració de demeclociclina <sup>279,290</sup>, una tetraciclina que inhibeix l'efecte tubular de l'ADH, corregeixi el defecte de l'excreció d'aigua en la cirrosi. El

---

mecanisme d'aquesta hipersecreció no osmòtica és probablement hemodinàmic, ja que els nivells plasmàtics d'ADH es correlacionen amb l'ARP i la concentració plasmàtica d'aldosterona <sup>291,268</sup> i es normalitzen amb maniobres que incrementen el volum sanguini arterial efectiu com la immersió en aigua amb el cap fora o la col·locació d'una derivació peritoneovenosa <sup>292,306</sup>. Aquest mecanisme de la secreció d'ADH en la cirrosi s'explica també per l'observació que l'administració d'un antagonista específic dels receptors  $V_1$  indueix a hipotensió arterial les rates amb cirrosi experimental, ascites i retenció d'aigua però no les rates de control <sup>307</sup>. Aquestes dades suggereixen que la hipersecreció d'ADH en la cirrosi no només contribueix a la retenció d'aigua, sinó també al manteniment de la pressió arterial.

#### 1.2.3.5. PÈPTIDS NATRIURÈTICS

La família de pèptids natriurètics està formada per una sèrie de pèptids endògens amb propietats natriurètiques i vasoactives com són l'ANP, el BNP, la urodilatina i el pèptid natriurètic C (CNP), que tenen una composició similar <sup>308</sup>. L'ANP i el BNP són sintetitzats en el cor, mentre que la urodilatina és sintetitzada exclusivament en el ronyó i el CNP en el sistema nerviós central i l'endoteli. Tots aquests pèptids interaccionen amb tres tipus de receptors: els receptors A i B actuen a través de la guanilatciclasa, que és la responsable dels efectes biològics



---

dels pèptids natriurètics; el tercer tipus de receptor, C o receptor d'aclariment, no actua a través de la guanilatciclasa i no té activitat biològica. L'ANP, BNP i urodilatina interaccionen amb els dos tipus de receptors, mentre que el CNP només ho fa amb els receptors B.

De tots aquests pèptids el que s'ha estudiat millor és l'ANP, un pèptid compost per 28 aminoàcids, sintetitzat pels miòcits atrials<sup>308,309</sup>. Les situacions que es caracteritzen per una expansió del volum plasmàtic s'associen a un augment de la síntesi i alliberació d'ANP. Contràriament, la disminució del volum plasmàtic s'acompanya d'una reducció de la secreció d'ANP. *In vitro*, la secreció d'ANP és estimulada per diverses substàncies vasoactives com l'angiotensina II, ADH i ET o per l'activació de receptors  $\alpha$ -adrenèrgics. L'ANP té importants efectes vasculars i renals, i també interacciona amb el SRAA<sup>308,309</sup>. En individus sans i en animals d'experimentació, la infusió d'ANP produeix un augment del FG, volum urinari i excreció de sodi, hipotensió i disminueix els nivells de renina i aldosterona.

Els nivells d'ANP estan augmentats en els pacients cirròtics amb ascites<sup>310-318</sup>, mentre que en els pacients sense ascites poden ser normals o estar discretament augmentats. L'augment dels nivells plasmàtics d'ANP en la cirrosi amb ascites és degut a un augment de la secreció cardíaca del pèptid i no a una disminució de l'aclariment metabòlic hepàtic o sistèmic<sup>310,319</sup>. A diferència d'altres malalties, en la cirrosi amb ascites l'augment de la secreció cardíaca d'ANP es produeix en

---

presència d'una pressió atrial normal i una redució del volum sanguini central <sup>261,310</sup>. El mecanisme, o els mecanismes, responsable d'aquest augment de la secreció cardíaca no es coneix. L'existència de nivells plasmàtics augmentats d'ANP en la cirrosi amb ascites suficients per produir un efecte natriurètic en els individus sans, juntament amb la presència d'una retenció renal de sodi, indica una resistència renal als efectes de l'ANP. Aquesta resistència renal ha estat confirmada en estudis en humans i en cirrosi experimental que utilitzen dosis farmacològiques d'ANP <sup>320-324</sup>. En aquests estudis, els pacients amb una activació dels sistemes antinatriurètics (SRAA i SNS) tenien molt poca resposta o no responien a la infusió d'ANP. L'observació en animals d'experimentació que la denervació renal bilateral restableix l'efecte natriurètic de l'ANP també suggereix que la resistència renal a l'ANP en la cirrosi és deguda a un augment de l'activitat dels sistemes antinatriurètics <sup>254</sup>. La informació que hi ha respecte als altres pèptids de la família natriurètica és molt limitada. La concentració plasmàtica de BNP també es troba augmentada en els pacients cirròtics amb ascites quan es compara amb els individus sans <sup>325</sup>.

El paper que juguen aquests nivells augmentats de pèptids natriurètics en la patogènia dels trastorns hemodinàmics i de la funció renal en la cirrosi ha estat valorat en un estudi recent amb rates cirròtiques utilitzant HS-142-1, un antagonista selectiu dels receptors A i B <sup>326</sup>. El bloqueig agut dels receptors dels

---

pèptids natriurètics en rates cirròtiques amb ascites produeix una intensa vasoconstricció renal amb una marcada disminució del FSR i del FG, i un augment de l'ARP i la concentració plasmàtica d'aldosterona, sense produir canvis en l'hemodinàmica sistèmica. Aquestes dades suggereixen que els pèptids natriurètics juguen un paper molt important en el manteniment de la perfusió renal i la modulació del SRAA en la cirrosi amb ascites, però no tenen cap efecte sobre la circulació sistèmica. Com que tant l'ANP com el BNP i la urodilatina actuen sobre els receptors A i B, no se sap quin d'aquests pèptids natriurètics és el responsable d'aquests efectes.

#### 1.2.3.6.ENDOTELINA

L'ET és un pèptid format per 21 aminoàcids amb un potent efecte vasoconstrictor<sup>327</sup>. L'ET és sintetitzada per les cèl·lules endotelials i probablement actua com una substància paracrina produint contracció de les cèl·lules musculars llises vasculars, situades immediatament per sota, a través de receptors específics. Algunes cèl·lules renals, com les mesangials, les endotelials, les de l'epiteli glomerular i les dels túbuls col·lectors, són també capaces de sintetitzar ET<sup>328</sup>. L'efecte renal més important de l'ET és la vasoconstricció renal. La infusió d'ET

---

produeix una marcada reducció del FSR i del FG a causa d'un augment de les resistències a nivell de les arterioles renals, tant l'aferent com l'eferent.

La concentració plasmàtica d'ET està augmentada en els pacients cirròtics amb ascites <sup>219,329-333</sup>. Els pacients sense ascites també tenen nivells augmentats d'ET, encara que en menor magnitud <sup>331</sup>. El paper que juguen aquests nivells plasmàtics augmentats d'ET en la patogènia dels trastorns de la funció renal en la cirrosi és desconegut. Alguns autors han suggerit un paper de l'ET en la patogènia de la vasoconstricció renal en la cirrosi basat en l'observació d'un important augment dels nivells d'ET en la SHR <sup>219</sup>. El mecanisme responsable d'aquests nivells augmentats d'ET és desconegut. A diferència d'altres factors vasoconstrictors com l'angiotensina II o la norepinefrina, la hiperendotelièmia en la cirrosi no sembla un mecanisme compensador en resposta a la hipovolèmia, ja que l'expansió del volum plasmàtic no disminueix els nivells d'ET en els pacients amb cirrosi <sup>331,333</sup>. A més, la pressió arterial no disminueix després de l'administració d'un antagonista específic dels receptors A de l'ET en rates amb cirrosi experimental <sup>334</sup>. S'ha proposat un paper a l'endotoxèmia per explicar els nivells augmentats d'ET en la cirrosi <sup>329</sup> però els nivells plasmàtics d'ET i els nivells d'endotoxina no augmenten de forma paral·lela <sup>333</sup>. Els estudis en rates cirròtiques amb ascites han mostrat que l'ARNm de la preproET està augmentat exclusivament en el fetge de les rates cirròtiques, però no en els pulmons,

---

ronyons o teixit aòrtic, cosa que suggereix que la hiperendotelièmia en la cirrosi és deguda a un augment de la producció hepàtica d'endotelina<sup>334</sup>.

### 1.2.3.7. ÒXID NÍTRIC

L'ON participa en la regulació de l'hemodinàmica sistèmica i la pressió arterial, però també té un paper en la regulació de la funció renal<sup>335</sup>. L'ON sintetasa constitutiva es troba en diferents tipus cel·lulars renals, incloent-hi les cèl·lules endotelials, les cèl·lules mesangials i algunes cèl·lules de l'epiteli tubular. L'ON sintetasa induïble també es troba en les cèl·lules mesangials i epitelials. En circumstàncies normals, l'ON participa en la regulació de la microcirculació glomerular, en què modula el to arteriolar i la contractilitat de les cèl·lules mesangials. A més, l'ON facilita la natriuresi com a resposta als canvis en la pressió de perfusió renal i regula l'alliberament de renina<sup>335</sup>.

La informació que hi ha relativa al paper de l'ON en la regulació de la funció renal en la cirrosi és molt limitada i es basa en estudis fets amb animals d'experimentació. Els ronyons de les rates cirròtiques mostren una resposta vasodilatadora que depèn de l'endoteli molt augmentada si es compara amb animals de control, cosa que suggereix que en la cirrosi hi ha un augment de la producció renal d'ON<sup>336</sup>. La inhibició de la síntesi d'ON en rates amb cirrosi i

---

ascites no produeix vasoconstricció renal, però les indueix a un augment molt marcat de l'excreció de PG<sup>212</sup>. La inhibició simultània de la síntesi d'ON i PG produeix una marcada vasoconstricció renal, cosa que suggereix que l'ON probablement interactua amb les PG en el manteniment de l'hemodinàmica renal en la cirrosi<sup>337</sup>.

#### 1.2.3.8.SISTEMA CALICREÏNA-QUININA

El sistema calicreïna-quinina és un sistema enzimàtic amb efectes biològics molt importants que està present en el plasma i també en diversos teixits. El ronyó té tots els components del sistema i la concentració més alta es troba en el túbul distal<sup>222</sup>. El sistema és activat per l'enzim calicreïna que, actuant sobre el substrat quinogen, dona lloc a les quinines, les substàncies efectores del sistema. La regulació d'aquest sistema està poc estudiada. La quinina més important que es forma en el ronyó és la calidina que, posteriorment, es converteix en bradiquinina a través d'un procés enzimàtic. Les quinines són degradades i convertides en pèptids inactius per la cininasa I i la cininasa II, que és l'enzim conversor de l'angiotensina. L'activitat del sistema calicreïna-quinina ha estat estudiada a través de l'excreció urinària de calicreïna, que estima la producció renal de calicreïna. Els efectes de les quinines sobre la funció renal es caracteritzen per la vasodilatació

---

renal i l'augment de l'excreció de sodi i aigua deguts, probablement, a l'augment del FSR i a una inhibició directa de la reabsorció tubular de sodi i aigua.

El paper del sistema calicreïna-quinina sobre la funció renal en la cirrosi és difícil d'estudiar a causa de l'existència d'interaccions complexes entre aquest sistema i altres sistemes renals, com el SRAA i les PG, i també per la falta d'antagonistes específics dels diferents components del sistema <sup>222</sup>. Alguns estudis han observat que l'excreció urinària de calicreïna està augmentada en pacients amb SHR i es correlaciona de forma directa amb el FG, suggerint que el sistema calicreïna-quinina podria contribuir al manteniment de l'hemodinàmica renal en la cirrosi <sup>218,338</sup>. Altres investigacions, però, han trobat una reducció de l'excreció urinària de calicreïna en pacients cirròtics amb ascites <sup>339,340</sup>.

### 1.3.TEORIA FISIOPATOLÒGICA DE LA FORMACIÓ D'ASCITES I DEL DESENVOLUPAMENT DE LA INSUFICIÈNCIA RENAL FUNCIONAL A LA CIRROSI HEPÀTICA

Qualsevol hipòtesi que intenti explicar la patogènia de l'ascites ha d'explicar de forma satisfactòria la relació entre els trastorns prèviament descrits. Fins a l'actualitat, s'han descrit dos tipus diferents de teories. El primer tipus, representat per la "Teoria de l'*overflow*", considera que les alteracions de funció renal són el

---

fenomen primari, mentre que els trastorns hemodinàmics representen un mecanisme d'adaptació de l'organisme per acomodar l'excés de fluid retingut pels ronyons en la circulació sistèmica <sup>38</sup>. El segon tipus de teories, que inclou la "Teoria clàssica" i la "Teoria de la vasodilatació arterial", considera que les anomalies de funció renal i la formació d'ascites són la conseqüència de trastorns en l'hemodinàmica sistèmica <sup>341,342</sup>.

### 1.3.1. Teoria clàssica de la formació de l'ascites

El primer intent per explicar la formació d'ascites en la cirrosi va ser la denominada teoria clàssica <sup>341,343</sup>. Segons aquesta teoria, el factor inicial que determina la retenció renal de sodi i aigua en la cirrosi és l'alteració de l'equilibri de Starling en els sinusoides hepàtics i capil·lars esplànctics <sup>344,345</sup> a causa de l'augment de resistència al flux portal que condueix a un increment de la quantitat de fluid filtrat a l'espai intersticial. Inicialment, la hiperfiltració capil·lar resulta compensada per l'augment del flux limfàtic que torna el fluid intersticial a la circulació sistèmica a través del conducte toràcic. Però, a mesura que la pressió portal va en augment, el sistema limfàtic no pot absorbir l'excés de líquid intersticial, que acaba acumulant-se en la cavitat peritoneal en forma d'ascites. D'altra banda, la pèrdua de líquid del compartiment intravascular produeix



---

hipovolèmia que és detectada pels receptors de volum i de pressió, cosa que determina una activació dels sistemes vasoconstrictors i antinatriurètics que comporta retenció renal de sodi i aigua per compensar la reducció del volum intravascular. El líquid retingut a nivell renal no pot omplir de forma adequada el compartiment intravascular i suprimir els senyals responsables de la retenció renal de sodi i aigua, ja que el líquid escapa de forma continua a la cavitat peritoneal i així es crea un cercle viciós. Quan la hipovolèmia és molt accentuada, amb gran activació dels sistemes vasoconstrictors endògens, apareix vasoconstricció renal que condueix al desenvolupament de SHR.

Aquesta teoria no és acceptada en l'actualitat, ja que algunes de les suposicions plantejades no es corresponen amb les troballes observades en els pacients cirròtics amb ascites. En primer lloc, si aquesta teoria fos certa, el volum plasmàtic i el cabal cardíac serien baixos, mentre que les resistències vasculars sistèmiques estarien augmentades, de la mateixa manera que en altres situacions clíniques caracteritzades per una disminució del volum intravascular. Per contra, el volum plasmàtic i el cabal cardíac estan molt augmentats i les resistències vasculars sistèmiques molt baixes en els pacients amb ascites, cosa que reflecteix una situació hemodinàmica de vasodilatació arterial<sup>38,75,128,136,137,183-188</sup>. En segon lloc, el volum plasmàtic no varia en els pacients cirròtics durant la formació d'ascites<sup>346</sup>. Finalment, els estudis experimentals en animals amb cirrosi han

---

demonstrat de forma constant que la retenció de sodi precedeix la formació d'ascites, i això suggereix que la retenció de sodi és la causa, i no la conseqüència, de l'ascites <sup>68-71</sup>.

### 1.3.2. Teoria de l'overflow

La Teoria de l'overflow es va proposar per intentar relacionar la hipertensió portal amb la hipervolemia que presenten els pacients amb ascites <sup>38</sup>. Aquesta teoria proposa que en la cirrosi avançada es produirien senyals procedents del fetge cirròtic que induirien a retenció renal de sodi. Aquesta retenció renal de sodi determinaria una expansió del volum plasmàtic, un augment del cabal cardíac i una disminució de les resistències vasculars sistèmiques com una resposta hemodinàmica per acomodar l'excés de líquid intravascular. L'existència d'hipertensió portal i hipervolemia donaria lloc a la formació d'ascites per sobreiximent <sup>38</sup>. Posteriorment a la publicació d'aquesta teoria, s'han proposat dos tipus de mecanismes per explicar la relació entre la presència de cirrosi i la retenció renal de sodi. En primer lloc, s'ha suggerit una possible reducció de l'aclariment hepàtic d'alguna hormona amb activitat antinatriurètica o una disminució de la síntesi hepàtica d'alguna substància natriurètica <sup>79,347,348,349</sup>. Però ara com ara, no s'ha identificat cap d'aquestes substàncies. En segon lloc, s'ha proposat l'existència

---

d'un "reflex hepatorenal" a través de baroreceptors intrahepàtics que resultarien estimulats per l'augment de pressió sinusoïdal <sup>259,260,350</sup>. La conseqüència de l'activació d'aquest reflex seria una retenció renal de sodi. La vasoconstricció renal existent en la síndrome hepatorenal s'explicaria per mecanismes similars (deficiència en la síntesi hepàtica d'una substància vasodilatadora renal o reflex vasoconstrictor hepatorenal) <sup>351-353</sup>. L'existència d'aquests hipotètics mecanismes tampoc ha pogut ser provada encara. Això no obstant, el principal argument en contra de la teoria de l'*overflow* és que la majoria de pacients cirròtics amb ascites presenten un compartiment intravascular que està contret i no expandit, com ho mostra el fet que la pressió arterial és baixa, malgrat l'augment del volum plasmàtic i del cabal cardíac <sup>128,136,137,185</sup>. A més, els sistemes vasoconstrictors es troben estimulats en lloc d'estar inhibits com correspondria a una situació d'expansió del volum intravascular.

### 1.3.3. Teoria de la vasodilatació arterial

Aquesta teoria va ser proposada per explicar l'aparent discordança entre l'existència d'augment del volum plasmàtic i activació dels sistemes vasoconstrictors en els pacients amb ascites <sup>187</sup>. En contraposició a la teoria clàssica, la teoria de la vasodilatació arterial proposa que l'aparent contracció del

---

volum intravascular no seria el resultat d'una disminució real del volum intravascular, que en realitat està augmentat, sinó conseqüència d'un augment desproporcionat de l'arbre arterial secundari a vasodilatació arterial. Aquesta teoria proposa que la hipertensió portal és l'esdeveniment inicial que condiciona vasodilatació arterial en l'àrea esplàncnica, i aquesta vasodilatació és responsable que l'arbre arterial s'ompli de forma deficient. Els baroreceptors localitzats en el territori arterial detectarien aquesta situació i això donaria lloc a una estimulació del SRAA i del SNS, i també donaria lloc a una hipersecreció no osmòtica de l'ADH <sup>216,298</sup>. Aquests sistemes mantenen la pressió arterial a través de dos mecanismes: l'augment de les resistències vasculars arteriolars i l'expansió del volum intravascular, tot produint retenció renal de sodi i aigua. La retenció renal de sodi i aigua seria, per tant, la conseqüència final de l'ompliment deficient de la circulació arterial. En les fases precoces de la cirrosi, quan la vasodilatació arterial és moderada i el sistema limfàtic és capaç de tornar la hiperproducció de limfa a la circulació sistèmica, el manteniment de la pressió arterial es produiria fonamentalment per l'expansió del volum circulant, que ompliria el llit vascular dilatat i suprimiria els senyals que estimulen els sistemes vasoactius, cosa que normalitzaria l'excreció de sodi i aigua. Aquesta seqüència de fets explicaria què passa en els malalts sense ascites que tenen hipertensió portal moderada, augment de la volèmia i de l'índex cardíac, reducció de les resistències peifèriques,

---

concentracions normals de renina, NE i ADH, i capacitat renal normal d'excretar sodi i aigua. A mesura que la malaltia hepàtica progressa, la vasodilatació esplàncnica augmenta donant lloc a un arbre arterial menys ple de líquid i a una retenció de sodi i aigua més pronunciades. En aquesta situació, l'homeostasi circulatòria no es podria mantenir per més temps a costa de l'augment del volum plasmàtic, possiblement perquè el líquid retingut en l'interior del compartiment intravascular escaparia de la circulació esplàncnica a la cavitat peritoneal formant ascites, i la pressió arterial s'hauria de mantenir mitjançant l'activació persistent dels sistemes vasoconstrictors. L'activació persistent d'aquests sistemes perpetuaria la retenció renal de sodi i aigua, que s'acumularia en forma d'ascites. La síndrome hepatorenal representaria la manifestació més extrema d'aquest ompliment deficient de la circulació arterial <sup>186,354</sup>.

Diversos estudis publicats durant els darrers anys corroboren la seqüència de fets proposada per la teoria de la vasodilatació arterial: 1/ el bloqueig dels sistemes vasoconstrictors endògens en pacients o en animals d'experimentació amb cirrosi i ascites produeix una intensa hipotensió arterial, cosa que indica que aquests sistemes contribueixen de forma important al manteniment de la pressió arterial <sup>99,232-234,307</sup>; 2/ l'activitat dels sistemes vasoconstrictors i antinatriurètics pot ser suprimida a través de maniobres com l'expansió del volum plasmàtic i/o l'administració de vasoconstrictors que augmenten el volum arterial efectiu

---

186,247,263,355,356; 3/ l'administració de fàrmacs amb efecte vasodilatador a pacients cirròtics sense ascites els indueix a retenció renal de sodi i aigua, i a formació d'ascites i/o edema <sup>357,358</sup>; 4/ en models experimentals, l'inici de la retenció de sodi es relaciona cronològicament amb un descens de la pressió arterial <sup>359</sup>; i 5/ els pacients amb ascites i retenció renal de sodi i aigua més intensa, i trastorn hemodinàmic més accentuat (hipotensió arterial més marcada i sistemes vasoconstrictors endògens més estimulats) són els que tenen un risc més elevat de presentar SHR <sup>64</sup>.

---

## 2.LA PARACENTESI EN EL TRACTAMENT DE L'ASCITES EN ELS MALALTS CIRRÒTICS.

Durant diversos segles, la paracentesi va constituir l'únic tractament efectiu de l'ascites. Però, a finals de l'any 1950, va ser abandonada progressivament a causa de la introducció dels diürètics moderns. Diferents circumstàncies van coincidir en l'abandonament de la paracentesi com a tractament de l'ascites en els malalts cirròtics. Primer, l'agressivitat de la tècnica que s'utilitzava en aquella època s'associava a una gran quantitat de complicacions. La longitud i l'amplada considerables dels trocars utilitzats eren, probablement, les causes de l'elevada incidència de complicacions locals com hemorràgia i lesions intestinals <sup>23-25</sup>. La falta d'una asèpsia estricta durant el procediment portava a l'aparició de complicacions infeccioses com abscessos de la paret abdominal i peritonitis. D'altra banda, la ràpida eliminació de l'ascites a través d'un trocar d'una amplada considerable s'associava a trastorns de l'hemodinàmica sistèmica i de la funció renal. En aquest sentit, es va descriure una síndrome (*low salt syndrome*) que consistia en un quadre clínic caracteritzat per hiponatrèmia, apatia, debilitat, confusió mental, rampes, hipotensió, taquicàrdia, hemoconcentració, augment dels nivells plasmàtics d'urea i creatinina, i hiperpotassèmia <sup>30</sup>. Aquesta síndrome va ser atribuïda a la contracció del volum extracel·lular efectiu a causa de la reformació de

---

l'ascites, ja que la seva aparició coincidí temporalment amb la ràpida reaccumulació de fluid en la cavitat peritoneal en absència d'un increment del pes corporal, no es produïa en pacients amb edemes perifèrics (que desapareixien ràpidament després de la paracentesi), i podia ser ràpidament revertit i, fins i tot, es podia prevenir la seva aparició amb l'administració intravenosa de clorur sòdic o albúmina. L'estudi de Hecker i Sherlock <sup>27</sup> on describen la insuficiència renal funcional en la cirrosi va ser un altre motiu per abandonar la pràctica de paracentesis. En sis dels nou pacients amb cirrosi i insuficiència renal funcional descrits en aquest estudi, l'inici del trastorn de la funció renal coincidí en el temps amb la pràctica de paracentesis de gran volum.

Però la revisió acurada de la bibliografia mostra que el concepte tradicional de l'efecte advers de la paracentesi terapèutica sobre l'hemodinàmica sistèmica i la funció renal no es va basar mai en estudis prospectius controlats, sinó en observacions individuals o en estudis que inclouen molt pocs malalts. A partir d'aquestes publicacions, és difícil aclarir si les complicacions atribuïdes a la paracentesi eren degudes realment a aquest procediment o es tractava d'una coincidència temporal. A més, tots els estudis prospectius i controlats que s'han realitzat posteriorment coincideixen que la paracentesi terapèutica és una maniobra molt eficaç i segura per aconseguir l'eliminació del líquid ascític de la cavitat peritoneal i s'associa a una baixa incidència de complicacions <sup>16</sup>. Un altre aspecte



---

que tampoc pot ser aclarit a partir d'aquestes investigacions és la incidència de complicacions locals, encara que sembla que la incidència era baixa, ja que estudis realitzats posteriorment no han trobat efectes adversos greus en pacients cirròtics tractats amb paracentesi<sup>35,37,40,360-362</sup>.

## 2.1.EFECTES DE LA PARACENTESI SOBRE L'HEMODINÀMICA SISTÈMICA I ESPLÀNCNICA

Durant els últims trenta anys s'han publicat molts estudis sobre els efectes produïts per la paracentesi en l'hemodinàmica sistèmica i esplàncnica<sup>31,35,40,43,44,47,50,362-366</sup>. Amb aquesta finalitat, l'eliminació ràpida de l'ascites per mitjà de paracentesi constitueix un mètode senzill per valorar els canvis hemodinàmics relacionats amb variacions de la pressió intraabdominal. Els resultats d'aquests estudis indiquen que l'augment de la pressió intraabdominal produeix efectes hemodinàmics desfavorables. D'altra banda, la realització d'una paracentesi millora inicialment les condicions hemodinàmiques perquè redueix la pressió intraabdominal, però posteriorment produeix una activació dels sistemes vasoconstrictors que ja es detecta en les primeres hores després de la completa mobilització de l'ascites i que persisteix a les 48 hores després del procediment.

### 2.1.1.Efectes hemodinàmics dels canvis de la pressió intraabdominal

Diferents estudis fets tant en animals d'experimentació com en homes han demostrat que les variacions de la pressió intraabdominal es transmeten a l'arbre venós esplàncnic provocant canvis de la pressió en totes les venes abdominals i disminuint el flux portal <sup>363-365</sup>.

Els efectes hemodinàmics produïts per les variacions de la pressió intraabdominal en els malalts cirròtics han estat estudiats de dues maneres diferents. D'una banda, la disminució de la pressió abdominal per mitjà de paracentesi en malalts amb ascites provoca de manera constant una reducció de la pressió de la vena cava inferior i de la suprahepàtica enclavada, i un augment del cabal cardíac <sup>31,35,40,362</sup>. D'altra banda, l'augment de la pressió intraabdominal provocat per un pneumoperitoneu en malalts cirròtics sense ascites produeix un augment de la pressió suprahepàtica enclavada i de la pressió de la vena cava inferior, però no canvia ni la pressió auricular dreta ni el flux sanguini hepàtic <sup>35</sup>.

### 2.1.2.Efectes de la paracentesi sobre la pressió de la vena cava inferior

L'existència d'ascites determina un augment de la pressió intraabdominal que es transmet a l'arbre venós esplàncnic produint un increment de la pressió

---

venosa de tot aquest territori. Aquest fet ha estat ben documentat en estudis que han mesurat la pressió de la vena cava inferior en pacients cirròtics amb ascites i sense ascites. Mullane i Gliedman van mesurar la pressió de la vena cava inferior en 23 cirròtics amb ascites, 101 cirròtics sense ascites i 20 malalts de control sense hepatopatia ni ascites<sup>366</sup>. En els malalts amb ascites la pressió de la vena cava inferior va ser tres vegades més alta que en els malalts sense hepatopatia. La meitat dels malalts sense ascites també tenien la pressió de la vena cava inferior més alta que els malalts de control, però els valors eren inferiors als observats en els malalts amb ascites. Basant-se en aquestes observacions, els autors van suggerir l'existència d'una estenosi orgànica en la vena cava inferior. Per investigar aquesta hipòtesi, els mateixos autors van examinar els fetges obtinguts per autòpsia de 50 malalts amb fetge normal i de 25 cirròtics. En tots els casos de fetge cirròtic, van trobar una estenosi parcial de la vena cava inferior deguda al creixement del lòbul caudat. Hi ha, però, dades en contra d'aquesta hipòtesi com és el cas d'estudis angiogràfics que mostren que la constricció de la vena cava inferior a nivell del diafragma en els malalts cirròtics amb ascites desapareix després d'eliminar el líquid abdominal per paracentesi<sup>367a</sup>, cosa que indica que l'estenosi de la vena cava inferior és deguda a la constricció per l'ascites i no té una etiologia orgànica.

La paracentesi produeix una reducció o normalització de la pressió a nivell de la vena cava inferior en funció de la quantitat de líquid ascític eliminada<sup>35,40,362</sup>.

---

L'extracció de quantitats tan petites com 250 ml en malalts amb ascites a tensió ja és suficient perquè es produeixi un descens significatiu de la pressió de la vena cava inferior <sup>40</sup>. El fet que la paracentesi no s'acompanyi d'una reducció del cabal cardíac <sup>40,362</sup> reforça la idea que el descens de la pressió de la vena cava inferior és per reducció de la pressió intraabdominal i no per un efecte hemodinàmic secundari a la paracentesi.

### 2.1.3. Efectes de la paracentesi sobre la pressió portal

El principal motiu per estudiar els efectes hemodinàmics produïts per les variacions de la pressió intraabdominal en els malalts cirròtics ha estat investigar si l'augment de pressió provocat per l'ascites determina un risc més elevat d'hemorràgia digestiva per varices esofàgiques.

Alguns estudis han suggerit que l'augment de la pressió portal produït per l'existència d'ascites es transmet al territori de les varices esofàgiques a causa d'un augment del gradient portosistèmic <sup>364,367b,368</sup>. Si això fos cert, la reducció del volum de l'ascites per paracentesi o per qualsevol altre mètode reduiria la pressió en el territori de les varices esofàgiques disminuint el risc de trencament. En un d'aquests estudis, la proporció de malalts que havia presentat hematèmesi va ser molt més alta en el grup de malalts amb ascites a tensió <sup>368</sup>.

---

Els resultats d'aquests estudis han estat, però, molt criticats per investigacions més recents. Iwatsuki i Reynolds<sup>35</sup> van demostrar que l'augment de la pressió intraabdominal provocat per un pneumoperitoneu en malalts cirròtics s'acompanya d'un augment similar de la pressió suprahepàtica enclavada i de la pressió de la vena cava inferior, de manera que el gradient entre les dues pressions no varia. De la mateixa manera, la realització de paracentesi en malalts amb ascites a tensió disminueix la pressió en tots dos territoris venosos però sense canvis en el gradient de pressió. En ninguna de les dues situacions s'observen canvis en el flux sanguini hepàtic. Com que la pressió a nivell del territori de les varices esofàgiques sembla dependre del gradient de pressió entre el sinusoides i la vena cava inferior<sup>369</sup> i aquest no varia quan canvia la pressió intraabdominal, aquests autors van suggerir que l'augment de la pressió intraabdominal no es transmet al territori de les varices esofàgiques i que la paracentesi no és un mètode eficaç per prevenir l'hemorràgia per varices esofàgiques en els malalts cirròtics amb ascites a tensió.

#### 2.1.4. Efectes de la paracentesi sobre l'hemodinàmica sistèmica

La majoria dels estudis que han investigat l'efecte de la paracentesi sobre l'hemodinàmica sistèmica han demostrat que l'eliminació de líquid de la cavitat peritoneal produeix un augment del cabal cardíac i una disminució de les

---

resistències perifèriques totals sense canvis en la pressió arterial. Knauer i Lowe<sup>40</sup> i Guazzi i col.<sup>362</sup> van realitzar determinacions hemodinàmiques en malalts cirròtics amb ascites abans i durant l'extracció de quantitats variables de líquid ascític i van observar un augment significatiu del cabal cardíac i del volum sistòlic. Com que l'augment del cabal cardíac no s'acompanyava d'un augment de la freqüència cardíaca, es va considerar que l'augment del cabal cardíac era secundari a un augment del volum sistòlic com a conseqüència d'una millora del retorn venós<sup>40</sup>. A més, es va observar una relació entre el descens de la pressió auricular dreta i l'augment del cabal cardíac<sup>362</sup>. Sobre la base d'aquests resultats es va proposar la següent seqüència de fets per explicar els canvis hemodinàmics que s'associen a la realització d'una paracentesi: la paracentesi, en reduir la pressió intraabdominal que actua sobre el diafragma, augmentaria la pressió cardíaca transmural i normalitzaria la pressió auricular dreta; això afavoriria que el cor s'omplís i augmentaria el retorn venós que, a la vegada, seria el responsable de l'augment del cabal cardíac i de la millora de la funció ventricular.

Contràriament, Kowalski i col.<sup>361</sup> no van detectar canvis significatius en el cabal cardíac ni en la pressió arterial una hora després de l'eliminació completa de l'ascites mitjançant paracentesi en 5 malalts cirròtics amb ascites a tensió. Kao i col.<sup>36</sup> van observar que l'extracció de 5 litres d'ascites en malalts cirròtics amb edemes perifèrics no produïa canvis significatius en el volum plasmàtic ni en la pressió

---

arterial a les 48 hores de realitzar la paracentesi. Les discrepàncies existents entre els resultats dels diferents estudis poden ser degudes a les importants diferències en relació al temps transcorregut entre la realització de la paracentesi i les determinacions hemodinàmiques, i també en relació a la quantitat d'ascites eliminada.

Posteriorment, altres investigacions han observat que aquesta millora de l'hemodinàmica sistèmica després de la paracentesi és un fenomen transitori que es produeix immediatament després de la paracentesi però que desapareix posteriorment <sup>43,44,47,50,370</sup>. En aquest sentit, Simon i col. <sup>44</sup> van observar que una hora després de la paracentesi es produïa un augment del cabal cardíac i una disminució de la pressió pulmonar capil·lar i la pressió venosa central però, a les 24 hores de la mobilització de l'ascites, es produïa un descens significatiu de tots aquests paràmetres respecte dels valors basals. Estudis posteriors <sup>43,47</sup> van realitzar uns mesuraments similars i van observar que el descens del cabal cardíac, la pressió pulmonar capil·lar i la pressió venosa central es produïen entre les 3 i les 12 hores posteriors a la paracentesi.

### 2.1.5.Efectes de la paracentesi sobre la funció pulmonar

Els efectes de la paracentesi sobre la funció pulmonar no han estat avaluats gaire extensament. Chao i col.<sup>371</sup> han realitzat una sèrie de proves funcionals respiratòries que inclouen espirometria, pletismografia i capacitat de difusió del monòxid de carboni abans i després de la paracentesi. Després de la paracentesi es produeix un augment significatiu de la capacitat vital forçada, el volum expiratori durant el primer segon, la capacitat pulmonar total, la capacitat funcional residual, la capacitat inspiratòria, el volum de reserva expiratori, la capacitat de difusió i el volum alveolar<sup>371,372a,372b</sup>. En canvi, la difusió del monòxid de carboni disminueix. Després de la paracentesi, l'augment de la capacitat de difusió es correlaciona positivament amb els volums pulmonars i la quantitat de líquid ascític eliminat, mentre que la constant de difusió del monòxid de carboni es correlaciona negativament. Per tant, l'augment dels volums pulmonars i de la ventilació en els lòbuls inferiors pulmonars, així com el deteriorament del procés de ventilació i perfusió podria explicar la discrepància entre aquests canvis.



---

## 2.2.EFECTES DE LA PARACENTESI SOBRE LA FUNCIO RENAL

Hi ha la idea generalitzada que la realització de paracentesi pot desencadenar l'aparició d'insuficiència renal <sup>27,28,373-375</sup>. La interpretació que s'ha donat per explicar l'alteració de la funció renal observada després de les paracentesis és que aquesta maniobra pot empitjorar la contracció del volum intravascular que tenen els malalts cirròtics amb ascites <sup>30</sup>. Això no obstant, una revisió detallada dels treballs publicats ens indica que no hi ha un acord total sobre el tema, sobretot partint dels resultats de les investigacions més recents.

La primera descripció de l'empitjorament de la funció renal desencadenat per una paracentesi es deu a Hecker i Sherlock, que l'any 1956 van descriure els canvis circulatoris i electrolítics que apareixen en la insuficiència hepàtica terminal <sup>27</sup>. En aquesta investigació es descriu l'evolució de la funció hepàtica i renal, i de la pressió arterial en 9 malalts amb cirrosi hepàtica avançada. En 3 dels 5 pacients tractats amb paracentesi es va observar una relació cronològica entre aquesta maniobra i l'aparició d'insuficiència renal progressiva. A més, aquests malalts van desenvolupar hiponatrèmia. Papper <sup>28</sup>, en una revisió de les causes que poden precipitar l'aparició d'insuficiència renal funcional, va considerar que, dels 200 malalts de la seva sèrie, en 11 casos la paracentesi semblava haver jugat un paper

---

precipitant de la insuficiència renal. Segons Papper, l'extracció de petites quantitats de líquid ascític, fins i tot 3 litres, pot ser suficient per empitjorar la funció renal.

Els resultats d'aquests estudis han de ser valorats amb molta cautela. En primer lloc, els malalts estudiats podien haver estat sota la influència d'altres circumstàncies que fossin responsables de l'empitjorament de la funció renal i, a més, alguns d'ells ja tenien insuficiència renal abans de començar el tractament amb paracentesi. En segon lloc, com no existeix en cap dels estudis un grup de malalts de control no tractats amb paracentesi, no es pot excloure que la insuficiència renal sigui deguda simplement a l'evolució natural de la malaltia i no a una complicació del tractament. Finalment, hi ha un bon nombre d'estudis que no han pogut demostrar que la pràctica de paracentesis produeixi alteracions de la funció renal en els malalts cirròtics <sup>31,35-40,60,360,362</sup>.

Estudis més recents han demostrat que l'eliminació de l'ascites per paracentesi produeix un trastorn circulatori que es manifesta per una activació del SRAA i que s'associa a l'aparició d'insuficiència renal i/o hiponatrèmia en una proporció significativa de malalts <sup>19,43,44,47,50</sup>. Wang i col. <sup>370</sup> estudien els efectes de la paracentesi sobre la funció renal i troben que l'aclariment de creatinina disminueix per sota dels valors inicials a partir del cinquè dia postparacentesi. Aquesta disminució del FG s'associa a una disminució del FSR.

---

### 2.3.EFECTES DE LA PARACENTESI SOBRE LA DINÀMICA DE FORMACIÓ D'ASCITES

No hi ha unanimitat sobre si la velocitat de formació d'ascites augmenta després de buidar el líquid ascític per paracentesi. Segons alguns autors, l'extracció de volums importants de líquid ascític determinaria un increment de la velocitat de reacumulació d'ascites<sup>29,376,377</sup>. Com que el líquid ascític es forma a partir del líquid contingut a l'espai intravascular, la reformació ràpida d'ascites podria condicionar l'aparició d'hipovolèmia, que seria la causa de la insuficiència renal i d'altres complicacions<sup>30,377</sup>.

La possible aparició d'hipovolèmia i de trastorns de la funció renal després de la paracentesi no només té importància pràctica de cara a la utilitat d'aquest mètode per tractar malalts cirròtics, sinó que té importància conceptual des del punt de vista de la fisiopatologia de l'ascites. Segons la teoria clàssica<sup>344,345</sup>, l'existència d'hipertensió portal i d'hipoalbuminèmia fa que es produeixi un trencament de l'equilibri de Starling a nivell dels sinusoides hepàtics i dels capil·lars esplànctics que ocasiona l'acumulació de líquid ascític. Aquesta pèrdua de líquid ascític des de l'espai intravascular produeix una contracció del volum circulant, que és responsable dels trastorns de funció renal. Si aquesta teoria fos certa, l'extracció de líquid de la cavitat peritoneal hauria de determinar la reacumulació de líquid ascític

---

a partir de l'espai intravascular i, per tant, empitjorar la hipovolèmia i les alteracions de la funció renal. D'altra banda, si la paracentesi no provoca cap dels canvis esmentats, la teoria clàssica perd consistència, ja que indicaria que els trastorns de funció renal no són conseqüència de la formació d'ascites, sinó, probablement, ells són la causa.

L'aplicació de tècniques capaces de mesurar el volum del líquid ascític ha permès valorar els efectes de la paracentesi sobre la velocitat de formació de l'ascites. Shear i *col.*<sup>29</sup> van mesurar la cinètica de l'ascites després de paracentesi en 24 malalts cirròtics. El volum de líquid ascític es va calcular amb la tècnica d'injecció intraperitoneal d'albumina marcada amb <sup>131</sup>I, abans de l'extracció i a diferents intervals després de l'extracció de 2, 6 o 10 litres de líquid ascític. Tots els malalts van formar ascites després de la paracentesi, si bé la quantitat de líquid acumulada va ser molt variable d'uns malalts als altres. La formació més ràpida d'ascites es va produir durant les primeres 24 hores i al final d'aquestes els pacients havien reaccumulat entre el 40 % i el 61 % del volum extret. Al cap de 3 o 4 dies la majoria dels malalts tenien el mateix volum de líquid ascític que abans de la paracentesi.

El mateix any que Shear i *col.* van publicar els resultats esmentats abans, Lieberman i *col.* van descriure resultats totalment oposats i van descriure una nova teoria sobre la fisiopatologia de l'ascites: la teoria de l'*overflow*<sup>38</sup>. Deu malalts amb

---

cirrosi alcohòlica i ascites van ser tractats amb paracentesi, amb una mitjana de líquid ascític extret de 3,6 litres per malalt. Abans de la paracentesi i 4 hores després es va determinar el volum d'ascites (pel mètode de la bromosulfataleïna) i el volum plasmàtic amb albúmina marcada amb  $^{131}\text{I}$ . El volum de líquid ascític a les 4 hores de la paracentesi va ser similar al volum immediat postparacentesi calculat per a cada malalt i no es van trobar canvis significatius en el volum plasmàtic. Basant-se en aquests fets, a més d'altres observacions, els autors van elaborar la hipòtesi de l'*overflow* segons la qual l'ascites es forma com a conseqüència d'una expansió del volum plasmàtic produïda per una retenció renal de sodi i aigua.

Les diferències entre els dos estudis no són del tot irreconciliables i poden indicar que els malalts cirròtics amb ascites no constitueixen un grup homogeni quant a la dinàmica de formació de líquid ascític. En realitat, en el primer dels dos estudis, els autors remarquen la gran variabilitat individual del ritme de reacumulació d'ascites després de les paracentesis. En aquest sentit, és ben conegut que l'excreció urinària de sodi dels cirròtics amb ascites és molt variable<sup>95</sup> i és possible que Lieberman i *col.* haguessin seleccionat en certa manera els seus malalts incloent només pacients amb poca retenció renal de sodi i, per tant, amb poca tendència a formar ascites quan prenen una dieta hiposòdica, mentre que

---

Shear i *col.* podrien haver estudiat un grup més heterogeni de malalts en relació a la seva capacitat d'excretar sodi.

#### 2.4.EFECTES DE LA PARACENTESI SOBRE EL VOLUM PLASMÀTIC

Els malalts amb cirrosi tenen un volum plasmàtic més gran que les persones sanes <sup>38,75,185</sup>. Però aquests malalts es comporten com si tinguessin una hipovolèmia, de manera que els sistemes endògens que s'oposen a la disminució del volum del líquid extracel·lular, com el SRAA, el SNS i l'ADH, es troben activats en molts casos <sup>148</sup>. Aquest fet s'explica per l'existència d'un arbre vascular massa dilatat en relació al volum circulant, és a dir, hi ha una desproporció entre el continent i el contingut. Per definir aquesta situació paradoxal s'ha creat el terme *hipovolèmia efectiva* <sup>257</sup>.

Clàssicament s'havia considerat que l'extracció de volums importants de líquid ascític mitjançant paracentesi podia donar lloc a una reducció del volum plasmàtic en produir-se una ràpida reacumulació d'ascites a partir del líquid contingut a l'espai intravascular <sup>30,377</sup>. Aquesta reducció del volum plasmàtic seria responsable d'algunes de les complicacions que s'han atribuït a la paracentesi, com ara la hiponatrèmia i la insuficiència renal. Però la majoria d'estudis que han mesurat de manera directa o indirecta el volum plasmàtic després de paracentesis

---

han demostrat que aquesta maniobra no produeix canvis significatius en la volèmia <sup>31,35,60,360-362</sup>. La majoria d'estudis han valorat el volum plasmàtic indirectament a través de la determinació de l'hematòcrit. És interessant referir-se al treball de Gordon <sup>360</sup> que va observar un augment del volum plasmàtic d'entre el 6 % i el 40 % després de l'extracció de 8 a 19 litres de líquid ascític en 14 casos. Com que simultàniament es va produir una notable disminució dels edemes perifèrics, l'autor va suggerir que l'increment del volum plasmàtic podia ser conseqüència d'una mobilització del líquid dels edemes induïda per la paracentesi. Aquest fet ja havia estat descrit per altres autors en publicacions anteriors <sup>378</sup>.

Dues investigacions més recents han mesurat el volum plasmàtic amb tècniques isotòpiques abans i després de la paracentesi <sup>36,38</sup>. En la primera <sup>38</sup>, el volum plasmàtic va ser mesurat amb albúmina marcada amb <sup>131</sup>I i no va canviar significativament 4 hores després d'extreure aproximadament 4 litres d'ascites. El segon estudi <sup>36</sup> va investigar els canvis del volum plasmàtic mesurat abans i després de la paracentesi directament per mitjà d'albúmina marcada amb <sup>125</sup>I i indirectament a través de l'hematòcrit i de la diferència de pressió arterial postural (pressió arterial sistòlica en decúbit supí menys pressió arterial sistòlica en bipedestació). No es van observar canvis significatius en cap dels paràmetres estudiats mesurats a les 24 i 48 hores després de l'extracció del líquid ascític. En

---

contraposició, hi ha alguns estudis que han observat una disminució de la volèmia després de paracentesi en malalts cirròtics<sup>32,377</sup>.

Estudis més recents suggereixen que la mobilització de grans quantitats de líquid ascític per paracentesi sense una posterior expansió amb albúmina intravenosa empitjora la contracció del volum circulant que tenen els malalts cirròtics, com ho mostra el fet que es produeixi una activació del SRAA i una supressió de l'alliberació cardíaca de pèptids natriurètics<sup>19,43,44,46-48,50</sup>.

## 2.5.COMPLICACIONS DE LA PARACENTESI

Un dels motius que va fer abandonar la realització de paracentesis com a tractament de l'ascites dels malalts cirròtics va ser, a part del descobriment dels diürètics moderns, la descripció de nombroses complicacions associades a la tècnica<sup>23,25,30,377</sup>. Però la revisió acurada de la bibliografia existent sobre aquest tema fa pensar que aquesta afirmació no està del tot provada. En primer lloc, el fet que les paracentesis es fessin en condicions de poca asèpsia i amb instruments no gaire adequats, va fer que les complicacions locals i infeccioses fossin molt nombroses. D'altra banda, moltes de les publicacions sobre els efectes adversos de la paracentesi es basen en observacions fetes en un nombre reduït de malalts i



---

alguns d'ells en una fase molt avançada de la malaltia, cosa que no permet excloure que les complicacions fossin degudes a l'evolució natural de la cirrosi.

Des de la reintroducció de la paracentesi terapèutica per Quintero i *col.*<sup>15</sup> en 1985, nombrosos estudis han demostrat que aquest procediment constitueix una terapèutica ràpida, efectiva i segura en el tractament de l'ascites a tensió en els pacients amb cirrosi. En l'actualitat, la paracentesi terapèutica és el tractament d'elecció de l'ascites a tensió en la cirrosi hepàtica.

### 2.5.1. Complicacions locals

La majoria de les complicacions locals descrites secundàries a la paracentesi es poden prevenir si se segueixen unes mesures d'asèpsia rigoroses i es fa servir l'utilitatge adequat.

D'entre les complicacions locals secundàries a la realització de paracentesis destaca, per la seva importància, la peritonitis bacteriana. Algunes d'aquestes peritonitis s'havien descrit associades a infeccions de la paret abdominal. En aquest cas sembla clar, i així ho comenten alguns autors<sup>23</sup>, que la causa era una manca d'asèpsia juntament amb la realització d'incisions abdominals àmplies per introduir els trocars. Aquesta última circumstància afavoria notablement la sortida de líquid pel punt de punció i, per tant, la seva infecció. En altres casos, la infecció del líquid

---

ascític no s'associava a una infecció cutània, sinó que es presentava aïlladament. Probablement, un percentatge important d'aquestes peritonitis corresponien a peritonitis bacterianes espontànies (PBE) aparegudes després de la paracentesi <sup>39</sup>. Amb menys freqüència, la peritonitis ha estat secundària a la perforació del budell pel trocar <sup>23,379</sup>. En un estudi recent realitzat en 80 pacients, 40 tractats amb paracentesi i 40 amb diürètics, la probabilitat de desenvolupar PBE en el primer grup ha estat de 2,5 % al cap de 4 setmanes després del tractament i de 18,6 % al cap d'un any, i en el segon grup ha estat d'11,9 % i 24 %, respectivament <sup>380</sup>.

L'hemorràgia dintre de la cavitat peritoneal i la formació d'hematomes al lloc de punció també han estat descrits com a conseqüència de la pràctica de paracentesis <sup>24,381</sup>. La presència d'una circulació col·lateral important, la pràctica d'incisions cutànies, la utilització de trocars molt gruixuts i la realització de la paracentesi en la zona infraumbilical són algunes de les causes de la freqüència d'aquestes complicacions. No s'ha trobat cap correlació entre la intensitat de la coagulopatia o de la trombocitopènia i el risc de sagnat.

Una situació particular és l'anomenada síndrome de Conn <sup>382</sup>. Aquesta síndrome consisteix en l'aparició sobtada d'edema escrotal o labial després de fer una paracentesi i és deguda a la creació d'una fistula entre la cavitat peritoneal i els teixits subcutanis.

### 2.5.2. Trastorns hemodinàmics

Com ja s'ha comentat anteriorment, la realització d'una paracentesi té efectes hemodinàmics beneficiosos immediats, ja que millora el retorn venós i augmenta el cabal cardíac sense afectar pràcticament la pressió arterial <sup>31,40,362</sup>. Però aquesta millora inicial és seguida per uns trastorns de l'hemodinàmica sistèmica, hormones vasoactives i funció renal que comencen a fer-se presents a les poques hores de realitzar la paracentesi i que encara persisteixen a les 48 hores <sup>19,43,44,46-48,50</sup>.

### 2.5.3. Trastorns hidroelectrolítics i de la funció renal

Com ja s'ha comentat anteriorment, alguns autors han descrit un empitjorament de la funció renal relacionat cronològicament amb la pràctica de paracentesis <sup>27,28</sup>. Fins i tot s'ha dit que la paracentesi pot desencadenar l'aparició d'una SHR <sup>28</sup>. Això no obstant, aquesta idea no és compartida per tothom, ja que molts autors <sup>35-40,60,360-362</sup> no han observat canvis de la funció renal després d'extreure quantitats importants de líquid ascític per paracentesi.

La hiponatrèmia és una de les complicacions que més sovint s'ha descrit com a secundària a l'extracció de líquid ascític per paracentesi <sup>25,27,29,30,31,33,34,360,377</sup>.

La freqüència real d'aquesta complicació no es coneix, però en les sèries més

---

nombroses oscil·la entre 27 % i 66 %. En un estudi més recent, Ginès i col.<sup>16</sup> van tenir 11 casos d'hiponatrèmia i/o deteriorament de la funció renal dels 53 malalts tractats amb paracentesis de 4 a 6 litres, que representa una incidència de 21 %. Aquestes hiponatrèmies normalment són lleugeres, poden aparèixer o bé immediatament després de la paracentesi o bé al cap de més de 24 hores i normalment es resolen espontàniament. Això no obstant, també s'han descrit, encara que molt poc sovint, hiponatrèmies més severes que han estat batejades amb el nom de *low salt syndrome*<sup>25,30</sup>. Aquesta síndrome consisteix en l'aparició d'astènia molt marcada, trastorns de la consciència, set, rampes, símptomes gastrointestinals, hiponatrèmia intensa i, de vegades, hiperpotassèmia i insuficiència renal lleugera<sup>30</sup>.

En contraposició als estudis que demostren que la hiponatrèmia és una complicació freqüent de la paracentesi, altres investigacions no han pogut demostrar canvis en la concentració sèrica de sodi després d'extreure quantitats importants de líquid ascític. Kao i col.<sup>36</sup> van realitzar un total de 20 paracentesis de 5 litres cadascuna a 18 malalts cirròtics amb ascites i edemes perifèrics, i no van observar cap canvi en la concentració sèrica de sodi. Igualment, Iwatsuki i Reynolds<sup>35</sup> no van observar cap hiponatrèmia en 5 malalts cirròtics amb ascites tensa als quals van extreure entre 6 i 14 litres d'ascites en una sola paracentesi.

---

Les alteracions del metabolisme del potassi secundàries a la paracentesi són infreqüents i tenen poca transcendència clínica. En alguns casos pot aparèixer hiperpotassèmia, que si bé pot acompanyar la insuficiència renal i la hiponatrèmia<sup>30</sup>, altres vegades pot presentar-se aïlladament. L'origen de la hiperpotassèmia aïllada no és conegut.

#### 2.5.4. Depleció proteica

A l'eliminar líquid ascític, s'elimina una quantitat notable d'albúmina i, per aquest motiu, s'havia considerat que la realització de paracentesis podia portar a una depleció proteica<sup>32,378</sup>. Estudis posteriors no han pogut demostrar canvis en la xifra sèrica d'albúmina després de la paracentesi<sup>31</sup> ni tampoc en la concentració sèrica d'immunoglobulines ni complement<sup>383</sup>.

#### 2.5.5. Insuficiència hepàtica i encefalopatia

Malgrat que els resultats d'estudis antics van suggerir que l'extracció de grans quantitats de líquid ascític podia produir un empitjorament de la funció hepàtica i encefalopatia<sup>27,384,385</sup>, aquesta afirmació no ha estat mai provada d'una

---

manera clara i hi ha un gran nombre d'estudis que no han observat cap canvi en la funció hepàtica després de la paracentesi<sup>29,31,35-40,60,360-362</sup>.

---

### **3.LA UTILITZACIÓ D'EXPANSORS PLASMÀTICS ASSOCIATS A LA PRÀCTICA DE PARACENTESI**

#### **3.1. DEFINICIÓ I TIPUS D'EXPANSORS PLASMÀTICS**

La infusió de líquids és el tractament fonamental de la hipovolèmia aguda i hi ha una gran varietat de solucions a escollir amb diferents concentracions de sodi i diferent pressió oncòtica (taula 2). Les solucions isotòniques com el clorur sòdic al 0,9 % i el Ringer lactat són les utilitzades més freqüentment però no contenen proteïnes i, per tant, no posseeixen pressió oncòtica. Un segon tipus de solució són les solucions salines hipertòniques, que tenen l'avantatge de poder ser utilitzades en menor volum, però el desavantatge del risc de produir hipernatrèmia. Hi ha encara una tercera possibilitat, que són les solucions col·loïdals <sup>386</sup>.

Per definició, els expansors plasmàtics tenen com a finalitat substituir el plasma, que és un líquid col·loïdal per causa del seu alt contingut en proteïnes. En el plasma, l'albumina està present en la concentració més alta i, per tant, l'albumina és l'expansor plasmàtic amb més poder col·loïdal. Hi ha, però, altres tipus d'expansors, tant naturals com artificials <sup>38</sup>. L'aficàcia clínica dels expansors plasmàtics depèn en part de la seva pressió oncòtica, i també de la seva vida

Taula 2. Característiques de les solucions utilitzades en la reposició de líquids.

	CLORUR SÒDIC	RINGER LACTAT	SOLUCIÓ SALINA HIPERTÒNICA (3%)	RINGER LACTAT HIPERTÒNIC	ALBÚMINA PLASMA FRESC
Na (mEq/L)	154	130	513	250	130 a 160 170
Cl (mEq/L)	154	109	513	100	130 a 160 100
Osmolaritat (mOsm/L)	310	275	1025	500	308 300
P oncòtica (torr)	0	0	0	0	20 20
Lactat (mEq/L)	0	28	0	150	0 4
Risc hepatitis	0	0	0	0	0 +



---

mitjana i de la permeabilitat capil·lar que es troben afectades pel volum sanguini. La pressió oncòtica és determinada pel pes molecular i la concentració del col·loide.

### 3.1.1. Col·loides naturals

De les diferents preparacions de col·loides naturals obtingudes de plasma humà o placenta, les solucions pasteuritzades de proteïnes al 4 % (PPS, PPL, Plasmanate) i l'albumina humana al 5 % (HSA) són les més utilitzades en la restitució de plasma. Tots dos tipus de solucions produeixen una expansió de volum igual al volum infós.

#### 3.1.1.1. SOLUCIONS D'ALBÚMINA HUMANA

L'albumina, amb un pes molecular de 69.000 daltons, és la molècula col·loïdal ideal degut a que les molècules col·loïdals amb un pes inferior a 50.000 daltons són excretades ràpidament pel ronyó<sup>388</sup>. En una solució d'albumina, totes les molècules tenen un pes idèntic i això indica que es tracta d'una solució monodispersa.

---

Les preparacions d'albumina humana, a diferència de les altres preparacions de proteïnes plasmàtiques, contenen quasi exclusivament albumina. Es poden trobar en forma de solucions isotòniques (5 %) i hipertòniques (20 % i 25 %).

Pel seu excel·lent efecte expansor de volum, les solucions d'albumina són utilitzades de forma habitual en molts centres per a la reposició de volum tant intraoperatòriament com postoperatòriament. Però com que la seva producció és limitada i el seu cost elevat, les solucions d'albumina no poden ser utilitzades de forma rutinària per a la reposició de volum, sinó que han de ser reservades per a aquells pacients afectes d'una combinació d'hipovolèmia i hipoproteïnèmia. La preparació d'albumina al 20 % és la més utilitzada en els pacients cirròtics amb ascites tractats amb paracentesi i té una pressió oncòtica d'uns 100 mmHg<sup>389,390</sup>.

Les solucions d'albumina, malgrat haver estat pasteuritzades o sotmeses a radiació ultravioleta per destruir els virus de l'hepatitis, presenten altres riscos a l'hora de la seva administració. Així, han estat descrits casos de reaccions anafilàctiques de diferent grau de gravetat, però la incidència de reaccions greus amb hipotensió o aturada cardíaca és inferior al 0,1 %<sup>391,392</sup>. El polimorfisme genètic de la molècula d'albumina, la formació d'agregats d'albumina i la utilització d'estabilitzadors són algunes de les causes de la incompatibilitat de les solucions d'albumina<sup>391,392</sup>.

### 3.1.2. Col·loides artificials

Els col·loides artificials ofereixen una sèrie d'avantatges enfront de les solucions de proteïnes plasmàtiques: són efectius com a expandors plasmàtics, les solucions són estables i de fàcil obtenció i el seu cost econòmic és inferior. Per aquestes raons, són els expandors plasmàtics d'elecció en els pacients que no presenten hipoproteïnèmia marcada.

Però, per raons tècniques, les solucions col·loïdals artificials no poden ser preparades en una forma monodispersa, tot al contrari, es tracta de solucions polidisperses que contenen una barreja de diferents molècules amb uns pesos que estan distribuïts al voltant de la mitjana aritmètica del pes molecular seguint una corba de Gauss. Per establir la persistència intravascular dels col·loides artificials és essencial conèixer quin és el pes molecular de la majoria de les molècules així com la distribució dels pesos.

#### 3.1.2.1. DEXTRANS

Els dextrans són polisacàrids amb un alt pes molecular constituïts per molècules de glucosa que es poden trobar en diferents solucions (taula 3). El dextran 70 i el dextran 40 són les preparacions més utilitzades.

Taula 3. Característiques físiques i químiques de les diferents solucions de dextrans.

---

COL·LOIDE	CONTINGUT EN COL·LOIDE	$M_w/M_n$	PERSISTÈNCIA INTRAVASCULAR (h)
Dextran 60	6 g %	60.000	2,06
Dextran 70	6 g %	70.000	1,86
Dextran 40	10 g %	40.000	1,62-3

---

$M_w$ : pes molecular

$M_n$ : nombre de molècules

---

Els dextrans, després d'un curt període de temps en el sistema reticuloendotelial, són totalment excretats o metabolitzats. Com que tots els dextrans són eliminats majoritàriament pel ronyó, l'existència d'insuficiència renal n'afectarà l'eliminació. Tots els dextrans tenen un efecte antitrombòtic a causa de la disminució de l'adhesió de les plaquetes, depressió de l'activitat del factor VIII, augment de la susceptibilitat del trombus a la fibrinòlisi i augment del flux sanguini<sup>393,394</sup>. L'ús de dextrans comporta un risc de reaccions anafilàctiques que oscil·la entre el 0,07 % i l'1,1 %<sup>395</sup>. En els darrers anys, s'ha demostrat l'existència d'anticossos en resposta a la immunització contra polisacàrids bacterians que són també reactius als dextrans i que es troben àmpliament distribuïts en la població. Així, les reaccions anafilàctiques més greus induïdes per dextrans estan produïdes per anticossos de la classe IgG.

#### 3.1.2.1.1.DEXTRAN 40

El dextran 40 té un pes molecular que varia entre 10.000 i 80.000 (mitjana de 40.000) daltons. Aproximadament un 60-70 % de la dosi administrada és eliminada per l'orina a les 12 hores de la infusió<sup>396</sup>. La vida mitjana de permanència al plasma depèn del pes molecular de cada fracció. Aquestes vides mitjanes, calculades en 7 estudiants normals, són<sup>397</sup>: de 18.000 a 23.000 daltons,

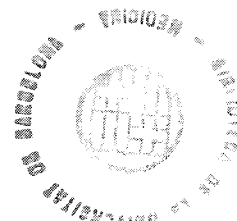
---

20 minuts; de 28.000 a 36.000 daltons, 30 minuts; de 44.000 a 55.000 daltons, 7,5 hores i de 55.000 a 69.000 daltons, superior a 12 hores.

Com els dextrans són eliminats majoritàriament pel ronyó, l'existència d'insuficiència renal afectarà la velocitat de la seva excreció. Així, en pacients amb funció renal normal ( $FG > 90$  mL/min) la vida mitjana és de  $9,6 \pm 2,3$  hores amb una recuperació a les 12 hores en orina del 48 %. Si el FG és inferior a 10 mL/min, la vida mitjana s'allarga fins a  $43,2 \pm 17,0$  hores i la recuperació urinària a les 12 hores és redueix a un 4 %. En pacients amb un FG entre 30 i 140 mL/min no s'aprecien variacions. Per evitar l'aparició de complicacions o efectes secundaris innecessaris, com sobrecàrrega de volum, nefrosi osmòtica, trastorns de l'hemostàssia o agregació eritrocitària, s'ha de considerar la reducció de la dosi de dextran 40 administrada quan es tracta de pacients amb insuficiència renal.

Una altra variable que afecta la velocitat d'eliminació del dextran 40 és l'edat. S'ha observat un augment de la velocitat de desaparició del plasma de diverses fraccions amb diferents pesos moleculars a mesura que augmenta l'edat del nen, cosa que indica un augment gradual de la permeabilitat de les membranes glomerulars a les macromolècules<sup>398</sup>.

El dextran 40 es troba en solucions al 10 % que són hiperoncòtiques comparades amb el plasma. L'efecte expansor inicial del dextran 40 és dues vegades el del volum administrat, però, a causa del seu baix pes molecular, és



---

eliminat més ràpidament, i a les 3-4 hores de la infusió, l'augment del volum intravascular és equivalent al volum administrat.

#### 3.1.2.1.2.DEXTRAN 70

El dextran 70 es troba en forma de solució salina al 0,9 % i glucosada al 6 %. El pes molecular del dextran 70 varia entre 15.000 i 160.000 daltons i per aquest motiu és eliminat de la sang a una velocitat molt lenta. La solució de dextran 70 al 6 % té un efecte osmòtic col·loïdal superior al de l'albumina i altres solucions de proteïnes plasmàtiques, cosa que fa pensar que sigui capaç de mantenir el volum intravascular durant períodes de temps relativament llargs <sup>388</sup>. En pacients normovolèmics, un 45 % de la dosi infosa (500 mL d'una solució al 6 %) és recuperada durant les primeres 48 hores <sup>396</sup>. Altres autors han descrit xifres de recuperació més altes ( $59 \pm 10$  %) (399).

#### 3.1.2.2.GELATINA

La gelatina va ser el primer col·loide artificial utilitzat. Degut al seu baix pes molecular, la seva persistència intravascular és inferior a la dels altres expanders plasmàtics però la normovolèmia es pot aconseguir inicialment amb la infusió de

---

grans quantitats de gelatina i, per mantenir-la, cal administrar-la amb freqüència. A part de l'efecte dilucional sobre l'hematòcrit, no hi ha límit a la quantitat de solució de gelatina que pot ser infosa.

Hi ha dos tipus de gelatina: la gelatina succinilada i la gelatina polimeritzada. Aquesta última conté 10 vegades més calci (6,25 mmol/L) i potassi (5,1 mmol/L).

No ha estat descrit cap efecte de la gelatina sobre els mecanismes de la coagulació, però a causa de la relativa alta incidència de reaccions anafilàctiques<sup>391</sup> i a la seva curta vida mitjana, les gelatines són poc utilitzades com a expansors plasmàtics.

### 3.2. EFECTES ADVERSOS DELS EXPANSORS PLASMÀTICS

La infusió de qualsevol dels expansors plasmàtics mencionats pot associar-se a algun dels següents efectes secundaris: a) excés de líquid, que es pot evitar calculant acuradament les pèrdues de volum i ajustant la velocitat de la infusió a la situació cardiopulmonar de cada pacient prèviament monitoritzat; b) dilució dels factors de coagulació, que pot afectar l'hemostàsia; c) trastorns de la funció renal, que han estat descrits després de la infusió de dextran 40 en pacients amb insuficiència renal incipient o establerta, i deshidratació geu; d) cap dels



---

col·loides descrits està lliure del risc de les reaccions anafilàctiques que, malgrat ser lleus i afectar només la pell (rubor, eritema...) en la majoria dels casos, també han estat descrits alguns casos de reaccions greus amb hipotensió i aturada cardíaca.

### 3.3.UTILITZACIÓ D'ALBÚMINA HUMANA COM A EXPANSOR PLASMÀTIC

#### 3.3.1.Comparació de paracentesi més infusió intravenosa d'albumina amb diürètics en el tractament de l'ascites a tensió

El primer estudi que va reavaluar la paracentesi com a tractament de l'ascites va consistir en un estudi aleatoritzat i controlat que comparava les paracentesis de gran volum (4-6 litres/dia fins a la total desaparició de l'ascites) més la infusió endovenosa posterior d'albumina (40 grams) amb la terapèutica estàndard amb diürètics (furosemida més aldactone a dosis progressives) en 117 pacients cirròtics amb ascites a tensió i intensa retenció de sodi ingressats en diversos hospitals de l'àrea de Barcelona <sup>15,16</sup>. Els pacients que no van respondre a les dosis màximes de diürètics (furosemida 240 mg/dia i espirolactona 400 mg/dia) van ser tractats amb una derivació peritoneovenosa. L'aleatorització va ser independent per a cadascun dels hospitals participants i els pacients amb insuficiència renal i sense (es

---

va considerar insuficiència renal quan la creatinina sèrica va ser superior a 1,5 mg/dL) van ser aleatoritzats per separat per assegurar un nombre similar de casos amb insuficiència renal en cada grup de tractament. Els pacients amb insuficiència hepàtica severa (encefalopatia hepàtica, bilirubina sèrica > 10 mg/dL i temps de protrombina < 40 %) o insuficiència renal severa (creatinina sèrica > 3 mg/dL) van ser exclosos de l'estudi. Una vegada l'ascites va haver desaparegut, els pacients van ser donats d'alta de l'hospital amb tractament diürètic per evitar la posterior reaccumulació de l'ascites. Aquells casos en què l'ascites va recidivar durant el seguiment van ser tractats segons el tractament assignat en l'aleatorització inicial.

Els resultats més importants d'aquest estudi són: 1/ la paracentesi va eliminar l'ascites de forma més efectiva que els diürètics (96,5 % *versus* 72,8 %); 2/ La paracentesi amb infusió intravenosa de seroalbúmina no va tenir efectes negatius sobre l'hemodinàmica sistèmica ni la funció renal en els 58 malalts tractats d'aquesta manera, inclosos els que presentaven insuficiència renal o no tenien edemes perifèrics. Les paracentesis repetides de gran volum fins a aconseguir la desaparició de l'ascites no es van associar a canvis significatius del BUN, creatinina sèrica, filtrat glomerular, aclariment d'aigua lliure ni sodi plasmàtic. A més, malgrat que la pressió arterial mitjana va disminuir discretament però de forma significativa després de la paracentesi en la majoria dels casos, no es van observar canvis significatius en el volum plasmàtic, cabal cardíac ni resistències vasculars

perifèriques. El fet que la paracentesi no modifiqués significativament els nivells plasmàtics de renina, NE ni ADH (que són molt sensibles als canvis del volum intravascular efectiu), referma aquesta observació; 3/ la incidència d'hiponatrèmia, insuficiència renal i encefalopatia hepàtica va ser molt inferior en el grup de pacients tractats amb paracentesi (5 %, 3 % i 10 % respectivament) que en aquells que van rebre diürètics (30 %, 27 % i 29 %). La freqüència d'altres complicacions va ser similar en els dos grups. L'elevada incidència d'hiponatrèmia, insuficiència renal i encefalopatia hepàtica en el grup tractat amb diürètics és comparable a la trobada per Sherlock i *col.* (41 %, 34 % i 29 %) <sup>6</sup> i per Strauss i *col.* (22 %, 24 % i 27 %) <sup>400</sup> en dues llargues sèries de 112 i 100 pacients, respectivament, afectats de cirrosi amb ascites, normonatrèmics i amb funció renal normal tractats amb diverses combinacions de diürètics; 4/ la duració de l'estada hospitalària i, per tant, el cost del tractament, va ser inferior en el grup de pacients tractats amb paracentesi; 5/ no es van trobar diferències significatives en la probabilitat de reingressar durant el seguiment, les causes del reingrés, la probabilitat de supervivència i les causes de mortalitat entre els dos grups de pacients. Els resultats d'aquest estudi han estat confirmats posteriorment per altres estudis realitzats per Salerno i *col.* <sup>17</sup> i Hagève i *col.* <sup>41</sup>.

Salerno i *col.*, de Milà, van aleatoritzar 41 pacients cirròtics amb ascites a tensió utilitzant els mateixos criteris d'inclusió que Ginès i *col.* <sup>16</sup>. Vint casos van

ser tractats amb paracentesis repetides de gran volum (2-6 L/dia fins a la total desaparició de l'ascites) i infusió intravenosa de seroalbúmina (20-60 g després de cada paracentesi, segons la quantitat d'albumina eliminada durant l'evacuació del líquid ascític), i 21, amb dosis progressives de diürètics (espironolactona, 200 mg/dia inicialment i, davant la falta de resposta, 400 mg/dia; furosemida, 40 mg/dia afegida a la dosi d'espironolactona si no hi ha resposta a aquesta última). Els dos tractaments van ser igual d'efectius en l'eliminació de l'ascites (95 % i 90 %, respectivament, amb una pèrdua de pes mitjana de  $9,7 \pm 0,6$  i  $8,9 \pm 2,1$  kg) i van tenir pocs efectes secundaris (2 episodis d'encefalopatia hepàtica i 1 d'insuficiència renal en el grup de la paracentesi; 3 episodis d'encefalopatia hepàtica i 1 d'insuficiència renal en el grup tractat amb diürètics). En cap dels dos grups es van observar canvis en les funcions hepàtica i renal, concentració de sodi plasmàtic i nivells plasmàtics de renina i aldosterona. Només en 5 casos dels 20 tractats amb paracentesi es va reacumular una quantitat d'ascites superior a 300 mL/dia durant un període de 15 dies en què els pacients van romandre ingressats a l'hospital i sense tractament diürètic, i uns altres 4 pacients no van reacumular ascites confirmat per ultrasonografia.

Hagève i col.<sup>41</sup>, de Bicêtre, van estudiar 53 cirròtics, normonatremics i amb funció renal normal, amb ascites a tensió. Vint-i-sis dels casos (grup I) van ser tractats amb paracentesis repetides de gran volum (4 L/dia fins a la desaparició de

---

l'ascites) i infusió intravenosa de seroalbúmina (10 g per litre d'ascites eliminada), i els 27 restants (grup II) amb espironolactona (de 225 a 300 mg/dia) sola o associada a furosemida (de 40 a 80 mg/dia). L'ascites i els edemes perifèrics van desaparèixer més ràpidament en el grup I que en el II ( $8,6 \pm 9,6$  i  $4,1 \pm 2,6$  dies, i  $13,5 \pm 6,7$  i  $10,5 \pm 6,5$  respectivament). Durant l'ingrés, la incidència de complicacions va ser significativament superior en el grup II que en el I (56 % i 26 %, respectivament). Un 30 % dels pacients del grup II van presentar hiponatrèmia enfront de només un 4 % del grup I. La duració de l'ingrés va ser més curta en el grup I ( $15,0 \pm 10,4$  dies) que en el grup II ( $21,0 \pm 11,7$  dies,  $p=0,007$ ). La supervivència va ser similar en els dos grups.

Finalment, en 38 cirròtics amb ascites a tensió (6 amb insuficiència renal i 16 sense edemes perifèrics), Titó i col.<sup>18</sup> van investigar fins a quin punt l'ascites pot ser eliminada en una única paracentesi (*paracentesi total*) més infusió intravenosa de seroalbúmina (6-8 g/L d'ascites eliminada). L'objectiu d'aquest estudi era comprovar si els pacients cirròtics amb ascites a tensió poden ser tractats amb una hospitalització d'un sol dia. Amb l'ajuda d'una bomba de succió, el volum d'ascites eliminat i la duració del procediment van ser de  $10,7 \pm 0,5$  litres i  $60 \pm 3$  minuts, respectivament. No es van trobar canvis significatius en la funció hepàtica ni renal ni en els nivells plasmàtics de renina, norepinefrina ni aldosterona durant els 6 dies en què els pacients van romandre ingressats a l'hospital sense tractament

---

diürètic. La incidència d'hiponatrèmia, insuficiència renal i encefalopatia hepàtica en aquesta sèrie de pacients (3 %, 0 % i 10 %, respectivament) i el curs clínic de la malaltia valorat per la probabilitat de readmissions, causes de les readmissions, probabilitat de supervivència i causes de mort, van ser comparables amb els resultats obtinguts pel mateix grup d'investigadors en un grup de pacients tractats amb paracentesis repetides de gran volum <sup>16</sup>.

En conclusió, aquests estudis demostren que la mobilització del líquid ascític amb paracentesis repetides de gran volum o amb una paracentesi total associades a la infusió intravenosa de seroalbúmina no alteren l'hemodinàmica sistèmica ni la funció renal en pacients cirròtics amb ascites a tensió. Davant la demostració que la paracentesi és més efectiva que el tractament diürètic convencional per eliminar el líquid ascític, s'associa a una menor incidència de complicacions i a una disminució considerable de la durada de l'hospitalització, cal considerar la paracentesi com el tractament d'elecció dels pacients cirròtics ingressats a l'hospital per al tractament d'una ascites a tensió. Malgrat tots aquests efectes beneficiosos, la paracentesi terapèutica no millora l'hemodinàmica sistèmica ni renal, ni la retenció urinària de sodi que té lloc en aquests pacients. A més, per evitar la reacumulació de líquid ascític, els pacients tractats amb paracentesi necessiten seguir una dieta amb poc contingut de sodi i iniciar tractament diürètic immediatament després de la realització d'aquesta <sup>401</sup>.

---

### 3.3.2. Efectes beneficiosos de la infusió de seroalbúmina intravenosa en el tractament amb paracentesis de gran volum

Un segon estudi controlat i aleatoritzat del grup de Barcelona va tenir per objectiu investigar si l'administració intravenosa de seroalbúmina és necessària després de la paracentesi terapèutica <sup>19</sup>. En aquest estudi, 52 cirròtics amb ascites a tensió (grup 1) van ser tractats amb paracentesis repetides de gran volum i infusió intravenosa de seroalbúmina (40 mg després de cada paracentesi) i 53, amb paracentesis sense administració de seroalbúmina (grup 2). No hi va haver diferències entre els dos grups quant al nombre de pacients als quals es va aconseguir eliminar totalment l'ascites (50 de 52 i 48 de 53 pacients, respectivament), pèrdua de pes ( $9,7 \pm 0,6$  i  $9,4 \pm 0,5$  kg, respectivament) i nombre de paracentesi efectuades per pacient ( $2,8 \pm 0,1$  i  $2,9 \pm 0,1$ , respectivament). Confirmant els resultats d'estudis previs, la paracentesi més infusió intravenosa de seroalbúmina no va produir canvis significatius en els tests de funció renal, ARP ni concentració plasmàtica d'aldosterona. Contràriament, la paracentesi sense seroalbúmina es va associar a un significatiu augment del BUN, un constant i marcat augment de l'ARP i concentració plasmàtica d'aldosterona, i una reducció significativa de la concentració plasmàtica de sodi. En 9 pacients del grup 1 i en 16 del grup 2 es van manifestar efectes secundaris. Aquesta diferència va ser deguda a

---

una més gran incidència d'hiponatrèmia i/o insuficiència renal en el grup 2 (20 % enfront a un 2 % en el grup 1). La incidència d'altres complicacions va ser similar en els dos grups. La concentració plasmàtica de sodi va tornar als valors inicials preparacentesi en 6 dels 10 pacients que van presentar aquesta complicació. Però la insuficiència renal no va millorar en cap dels 6 pacients que van desenvolupar aquesta complicació després de la paracentesi. Malgrat que la probabilitat de supervivència va ser similar als dos grups, una anàlisi multivariada va identificar el desenvolupament d'hiponatrèmia i/o insuficiència renal després de la paracentesi i l'aparició d'altres complicacions durant l'hospitalització (encefalopatia, hemorràgia digestiva i infeccions greus) com els únics factors independents de mortalitat.

Tres grups diferents d'investigadors han dut a terme estudis detallats per valorar els efectes de les paracentesis de gran volum sense infusió intravenosa de seroalbúmina sobre l'hemodinàmica sistèmica, hormones vasoactives i funció renal.

Simon i col.<sup>44</sup>, d'Atlanta, van estudiar 13 pacients amb cirrosi i ascites a tensió abans de practicar-los una paracentesi total i 24 hores després (amb una mitjana de volum de líquid ascític obtingut de 8 litres; rang 4-15 litres) sense reposició amb expansors plasmàtics. L'únic canvi que van observar una hora després de la paracentesi va ser un augment del cabal cardíac i una disminució de la pressió pulmonar capil·lar i de pressió venosa central que tradueixen un augment de la funció cardíaca. Però a les 24 hores de la mobilització de l'ascites, es va produir



---

un descens significatiu del cabal cardíac, pressió venosa central, pressió pulmonar capil·lar, aclariment de creatinina, concentració plasmàtica de sodi i concentració d'ANF, i un augment significatiu de l'ARP i concentració d'aldosterona respecte dels valors basals.

Panos i *col.*<sup>43</sup>, de Londres, van fer uns mesuraments semblants abans, 30 minuts després d'una paracentesi total sense infusió d'albumina (el volum de líquid ascític mobilitzat va oscil·lar entre 4 i 16 litres) i al cap d'1, 2, 3, 6, 24, 36 i 48 hores a 21 cirròtics amb ascites a tensió. Una hora després del tractament es va observar un augment significatiu del cabal cardíac. Però entre 3 i 12 hores després es va produir un descens significatiu del cabal cardíac, la pressió pulmonar capil·lar i la pressió venosa central respecte dels valors basals. L'ARP va augmentar un 60 % i la concentració d'ANF va disminuir un 30 % després de la paracentesi.

Finalment, Luca i *col.*<sup>49,50</sup>, de Barcelona, han investigat en un estudi aleatoritzat els canvis hemodinàmics i humorals abans d'una paracentesi total i 1 i 24 hores després, en 18 pacients cirròtics amb ascites a tensió. En 9 d'aquests pacients (grup 1), la paracentesi total es va associar a la infusió d'albumina (8 g/L de líquid ascític eliminat; la meitat de l'albumina administrada immediatament després de la paracentesi i l'altra meitat 1 hora després). En els altres 9 pacients tractats amb paracentesi total (grup 2) la infusió d'albumina es va administrar després de l'estudi hemodinàmic (24 hores després de la paracentesi). Una hora

---

després de la paracentesi, en els dos grups es va observar un augment significatiu del cabal cardíac (+17 % en el grup 1 i +8 % en el grup 2) i, alhora, una disminució de l'ARP (-59 % i -58 %, respectivament), concentració plasmàtica d'aldosterona (-25 % i -49 %, respectivament), BUN (-3,7 mg/dL en els dos grups), i creatinina plasmàtica (-0,3 i -0,2 mg/dL) respecte dels valors basals. A més, en el grup 1 es va observar un augment significatiu del volum plasmàtic (+0,82 L) i de l'ANF (+189 %). 24 hores després de la paracentesi aquests beneficiosos efectes només persistien en el grup 1, mentre que en els pacients del grup 2 es va produir una disminució significativa del cabal cardíac (-13 %) acompanyada per un augment de l'ARP (171 %) i concentració plasmàtica d'aldosterona (84 %) i una disminució significativa de la concentració plasmàtica de sodi ( $-4 \pm 4$  mEq/L), pressió arterial mitjana (-11 %), pressió capil·lar pulmonar (-33 %) i ANF (-34 %).

Kao i col.<sup>36</sup> i Pinto i col.<sup>45</sup>, de Los Angeles, i Gentile i col.<sup>46</sup>, de Roma, van mostrar que l'extracció de 5 litres d'ascites sense infusió intravenosa d'albumina en els pacients cirròtics amb ascites a tensió no s'associa a cap canvi significatiu del volum plasmàtic, ARP ni funció renal, de forma que l'alteració de l'hemodinàmica sistèmica i de la funció renal només té lloc després de la paracentesi sense infusió d'albumina quan s'elimina tota l'ascites.

En conclusió, aquests estudis demostren que la total eliminació de l'ascites en una paracentesi sense expansió plasmàtica s'acompanya d'un trastorn circulatòri

---

que es caracteritza per l'activació del SRAA i la supressió de l'alliberació cardíaca d'ANF. Aquest trastorn circulatori s'inicia en les primeres hores després de la completa mobilització de l'ascites i encara es detecta a les 48 hores després del procediment, com ho indica l'augment de l'ARP i concentració d'aldosterona. Malgrat que aquesta alteració de l'hemodinàmica sistèmica es produeix en pràcticament tots els pacients tractats amb paracentesi sense infusió d'albumina, només un 20 % presenten complicacions renals i/o hidroelectrolítiques gràcies, probablement, als mecanismes compensatoris intrarenals (com les PG) que antagonitzen els efectes de la hipovolèmia circulant sobre la funció renal. Com que els trastorns de funció renal i la hiponatrèmia dilucional produïts per la paracentesi no són reversibles en la gran part dels casos i com que s'associen a un mal pronòstic, la prevenció del trastorn circulatori postparacentesi amb la infusió intravenosa d'albumina és una important mesura en els pacients cirròtics amb ascites a tensió tractats amb paracentesis repetides de gran volum o paracentesi total.

---

### 3.4.UTILITZACIÓ D'ALTRES TIPUS D'EXPANSORS PLASMÀTICS EN ELS PACIENTS CIRRÒTICS TRACTATS AMB PARACENTESI.

La utilització de seroalbúmina humana en els pacients cirròtics tractats amb paracentesis de gran volum està limitada pel seu elevat cost econòmic. A Espanya, representa més del 50 % del cost total d'una hospitalització d'un dia per fer una paracentesi total. D'alta banda, en els països no desenvolupats, la seroalbúmina humana no pot ser prescrita de forma habitual en els hospitals públics. Per aquest motiu, no és sorprenent que diversos grups hagin investigat si l'albúmina pot ser substituïda per expansors plasmàtics més econòmics (dextran 70, dextran 40, gelatina polimeritzada i sèrum salí isotònic) i que aquest tema sigui encara objecte de controvèrsia <sup>402</sup>.

#### 3.4.1.Dextran 70

Planas i *col.* <sup>20</sup>, de Barcelona, han comparat en un estudi aleatoritzat la utilització d'albúmina i dextran 70 com a expansors plasmàtics en 88 pacients cirròtics (16 dels quals amb insuficiència renal) amb ascites a tensió tractats amb paracentesi total. Les dues substàncies van ser administrades a una dosi de 8 g/L de líquid ascític eliminat. Després de l'eliminació de l'ascites, els pacients van ser

---

donats d'alta amb tractament diürètic i aquells casos que van presentar ascites a tensió durant el seguiment van ser tractats segons l'esquema inicial. Ni la paracentesi més infusió intravenosa d'albumina ni la paracentesi més infusió de dextran 70 es van associar a canvis significatius de les funcions hepàtica i renal ni dels nivells plasmàtics d'electròlits. La incidència d'insuficiència renal (1 cas a cada grup terapèutic), hiponatrèmia (3 i 4 casos, respectivament) i altres complicacions després de la paracentesi, i el curs clínic de la malaltia (estimat per la probabilitat de reingrés a l'hospital, causes de reingrés, probabilitat de supervivència i causes de mort) van ser similars en els dos grups de pacients. L'efecte de la paracentesi sobre el volum intravascular efectiu va ser mesurat de forma indirecta per l'ARP i la concentració d'aldosterona mesurades abans de la paracentesi i 2 i 6 dies després, estant ingressats i sense tractament diürètic. En els pacients tractats amb albumina no es van apreciar canvis significatius en aquests paràmetres contràriament al que es va observar en els pacients tractats amb dextran 70 en els que els dos paràmetres van augmentar significativament el sisè dia de la paracentesi. Un augment significatiu de la renina i aldosterona (30 % per sobre dels valors basals) es va observar en un 51 % dels 45 pacients tractats amb dextran 70 i només en un 15 % dels 43 pacients que van rebre albumina, cosa que suggereix una eficàcia menor del dextran 70 a l'hora d'evitar els canvis hemodinàmics induïts per la paracentesi.

---

Fassio i *col.*<sup>51</sup>, de Buenos Aires, van fer un altre estudi controlat i aleatoritzat comparant el dextran 70 (que conté 6 g de dextran 70 per 100 mL de solució salina isotònica) amb l'albumina en 41 pacients cirròtics tractats diàriament amb paracentesis de 5 litres fins a la total desaparició de l'ascites. Els criteris d'inclusió en aquest estudi van ser similars als dels estudis previs on es demostrava la seguretat de la realització de paracentesis associades a l'administració intravenosa d'albumina. El dextran 70 va ser administrat en la mateixa quantitat que l'albumina (6 g/L d'ascites eliminada). Malgrat que el nombre de pacients va ser relativament petit, els resultats indiquen que el dextran 70 és un bon substitut de l'albumina. Aquesta conclusió es basa en l'absència de canvis significatius en les funcions hepàtica i renal, electrolits plasmàtics i ARP els dies 1 i 4 després de l'última paracentesi en els dos grups. Quatre pacients van presentar complicacions en cada grup, majoritàriament hiponatrèmia, i d'aquests, un de cada grup van presentar insuficiència renal. Com que el dextran 70 pot afectar l'activitat de les plaquetes i dels factors de coagulació, es a fer un seguiment a curt termini sense que s'evidenciés cap presència d'alteracions. La probabilitat de supervivència i reingrés causat per ascites a tensió va ser similar en els dos grups de malalts durant el seguiment.

Terg i *col.*<sup>47</sup>, de Buenos Aires, van estudiar 20 pacients cirròtics amb ascites a tensió tractats amb paracentesis repetides de gran volum (5 litres) associades a la

---

infusió de dextran 70. En 10 d'ells es va fer una avaluació hemodinàmica en condicions basals, 12 hores després de la paracentesi sense expansió del volum plasmàtic i després de la infusió de dextran. Dotze hores després de cada paracentesi sense expansió es va observar un descens significatiu de la pressió capil·lar enclavada de  $9,5 \pm 1,0$  a  $7,1 \pm 1,7$  i una reducció del cabal cardíac de  $6,6 \pm 1,0$  a  $5,0 \pm 1,9$ . Aquests paràmetres van tornar als valors basals després de l'administració de  $84 \pm 14$  ml de dextran 70 per cada litre d'ascites eliminat. La mitjana de volum d'ascites mobilitzat va ser de  $12,3 \pm 4,6$  litres. No es va observar cap canvi significatiu en les funcions hepàtica i renal al final de l'estudi i dos dels pacients van desenvolupar hiponatrèmia que no va requerir cap tractament. Cap dels pacients va desenvolupar insuficiència renal. D'aquest estudi es desprèn que l'administració de 100 mL de dextran 70 per cada 1.000 mL d'ascites eliminada és capaç de prevenir els trastorns hemodinàmics que s'associen a la pràctica de paracentesis sense expansió i, el que és més important, redueix el cost del tractament unes 30 vegades.

Hi ha dos estudis més que demostren que la utilització de dextran 70 associat a la pràctica de paracentesis té els mateixos efectes beneficiosos que l'albumina<sup>403</sup> a la vegada que redueix el cost econòmic del procediment<sup>403,404</sup>.

### 3.4.2. Dextran 40

Solà i *col.*<sup>52</sup>, de Barcelona, han comparat la paracentesi total més dextran 40 (8g/L de líquid ascític eliminat) i els diürètics (dosis progressives d'espironolactona, de 100 a 400 mg/dia, sola o associada a furosemida, de 40 a 240 mg/dia) en 80 cirròtics amb ascites a tensió (8 amb insuficiència renal i 11 amb hiponatrèmia). La paracentesi va ser més efectiva que els diürètics per eliminar l'ascites (100 % i 80 %, respectivament) i va reduir significativament la durada de l'hospitalització ( $13 \pm 1$  i  $19 \pm 1$  dies, respectivament). La incidència de complicacions durant l'ingrés va ser significativament superior en el grup tractat amb diürètics (38 %) que en el tractat amb paracentesi (15 %). Aquesta diferència va ser deguda a l'alta incidència d'encefalopatia (30 % enfront de 2,5 %), deteriorament de la funció renal (12,5 % vs. 2,5 %) i trastorns electrolítics (25 % vs. 15 %) en el grup tractat amb diürètics . En 20 pacients del grup tractat amb paracentesi es van fer mesuraments dels nivells d'ARP i aldosterona i es va observar un augment significatiu a les 48 hores de la paracentesi (de  $5,3 \pm 1,4$  ng/mL·h i  $63 \pm 21$  ng/dL, respectivament, fins a  $11,7 \pm 3,9$  ng/mL·h i  $99 \pm 31$  ng/dL), augment que va persistir fins al sisè dia després de la paracentesi ( $10,9 \pm 3$  ng/mL·h i  $110 \pm 27$  ng/dL, respectivament). L'augment de l'ARP va ser superior al 30 % del valor basal en 14 dels 20 pacients en què es van realitzar els mesuraments



---

(basal:  $5,7 \pm 1,8$ ; 6 dia:  $13,8 \pm 3,8$ ) i 5 d'aquests van desenvolupar hiponatrèmia (un d'ells, conjuntament amb insuficiència renal). Contràriament, no es va observar cap d'aquestes complicacions en cap dels sis pacients que no van presentar un augment significatiu dels valors d'ARP.

Durant el seguiment (que va ser de  $60 \pm 6$  setmanes en el grup tractat amb paracentesi i de  $55 \pm 5$  setmanes en el tractat amb diürètics), 38 pacients del primer grup i 25 del segon van requerir reingrés sense que hi hagués diferències en el nombre de reingressos per ascites. No hi va haver diferències significatives entre els dos grups quant a la supervivència després de la inclusió en l'estudi.

Aquests resultats juntament amb els d'un altre estudi realitzat per Acharya i *col.*<sup>405</sup> confirmen que la paracentesi és més efectiva que els diürètics en el tractament dels pacients cirròtics amb ascites a tensió i que s'associa a un menor nombre de complicacions. El dextran 40, però, és menys efectiu que altres expansors plasmàtics en la prevenció de l'alteració del volum intravascular efectiu després de la paracentesi, com ho mostra el fet que s'associi a un 70 % de casos d'hipovolèmia.

### 3.4.3. Gelatina polimeritzada

Salerno i *col.*<sup>21</sup>, de Milà, van realitzar un estudi aleatoritzat i controlat en 54 pacients amb ascites refractària tractats amb paracentesi total. Vint-i-set pacients van rebre albúmina intravenosa (6 g/L de líquid ascític eliminat) i 27 van rebre infusió intravenosa de gelatina polimeritzada (Emagel<sup>R</sup> 3,5 %, 150 ml/L d'ascites eliminada). L'eliminació de l'ascites no es va associar a cap canvi significatiu de les funcions hepàtica i renal, de la concentració plasmàtica de sodi, de l'ARP ni de concentracions plasmàtiques d'aldosterona i factor natriürètic atrial mesurats els dies 1, 3 i 6 després de la paracentesi en cap dels dos grups de tractament. 9 pacients (4 en el grup d'albúmina i 5 en el de gelatina polimeritzada) van desenvolupar hiponatrèmia i 2 (un de cada grup) insuficiència renal després del tractament. La probabilitat de recurrència d'ascites massiva, així com la probabilitat de supervivència durant el seguiment van ser similars en els dos grups.

### 3.4.4. Sèrum salí isotònic

Cabrera i *col.*<sup>406</sup>, de Las Palmas, en un estudi que va incloure 14 pacients, van suggerir que la infusió de sèrum salí isotònic pot ser una bona alternativa com a expansor plasmàtic en els cirròtics amb ascites a tensió tractats amb paracentesi.

---

amb paracentesi. Els 14 pacients van ser tractats amb paracentesi total i, simultàniament, una infusió intravenosa de sèrum salí isotònic a la dosi de 170 mL/L d'ascites evacuada. No es va observar cap canvi signigicatiu en l'ARP ni en la concentració d'aldosterona mesurades abans de la paracentesi i als 2 i 7 dies després d'aquesta. En cap dels casos es va produir un deteriorament significatiu de la funció hepàtica ni renal.

### **III. HIPÒTESIS I OBJECTIUS**

---

## **1.HIPÒTESIS**

1.1. Els expansors plasmàtics de què disposem en l'actualitat no són igual d'efectius a l'hora de prevenir l'aparició del trastorn circulatori desencadenat per una paracentesi de gran volum en els pacients cirròtics amb ascites.

1.2. L'aparició del trastorn circulatori postparacentesi no és un fenomen transitori i produeix un empitjorament de l'evolució natural de la malaltia.

1.3. El trastorn circulatori postparacentesi no és degut a una hipovolèmia real sinó a una hipovolèmia efectiva.

## **2.OBJECTIUS**

### *PROTOCOL 1*

1. Comparar l'eficàcia de tres expansors plasmàtics (seroalbúmina humana,dextran 70 i gelatina polimeritzada) en la prevenció del trastorn circulatori postparacentesi en pacients cirròtics amb ascites a tensió tractats amb paracentesi total.

2. Determinar si el trastorn circulatori postparacentesi és un procés transitori o persistent.

3. Estudiar l'impacte del trastorn circulatori postparacentesi sobre l'evolució natural de la malaltia avaluada per mitjà del nombre de reingressos, causa dels reingressos i supervivència.

#### *PROTOCOL 2*

1. Investigar si el trastorn circulatori postparacentesi està en relació amb una disminució del volum plasmàtic produïda per l'augment de l'extravasació de líquid del compartiment intravascular al compartiment intersticial i a la cavitat peritoneal.

#### **IV. PACIENTS I MÈTODES**

---

## PROTOCOL 1

### 1. PACIENTS ESTUDIATS

Es varen incloure 289 malalts afectats de cirrosi hepàtica que varen necessitar, en algun moment del seu ingrés en 12 hospitals, de la pràctica d'una paracentesi evacuadora per a tractament d'una ascites a tensió entre gener de 1992 i desembre de 1994. La distribució dels malalts per hospitals va ser la següent: Hospital Ramón y Cajal de Madrid, 50 malalts; Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, 46 malalts; Hospital del Mar de Barcelona, 40 malalts; Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, 32 malalts; Hospital Nuestra Señora del Pino de Las Palmas de Gran Canaria, 25 malalts; Hospital Bonorino Udaondo de Buenos Aires, 24 malalts; Istituto di Medicina Clinica de Pàdova, 17 malalts; Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca, 14 malalts; Istituto di Medicina Interna de Milà, 11 malalts; Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona, 10 malalts; Hospital Gregorio Marañón de Madrid, 10 malalts i Hospital Joan XXIII de Tarragona, 10 malalts.

Els criteris d'inclusió dels malalts en l'estudi varen ser els següents: 1. Cirrosi hepàtica amb ascites a tensió (el diagnòstic de cirrosi es va basar en criteris histològics en 218 malalts i en criteris clínics, analítics i ecogràfics en 71 malalts);



---

2. Absència de dades clíniques, analítiques o ecogràfiques que suggerissin l'existència d'un hepatocarcinoma; 3. Absència d'encefalopatia hepàtica o infecció en el moment de la inclusió en l'estudi; 4. Absència d'un episodi d'hemorràgia digestiva alta durant el mes precedent a la inclusió en l'estudi; 5. Absència de malaltia respiratòria, cardíaca o renal; 6. Absència de tractament profilàctic de sagnat o resagnat per varices esofàgiques amb propranolol; 7. Bilirubina sèrica < 10 mg/dl; 8. Temps de protrombina > 40 %; 9. Plaquetes > 40.000/mm<sup>3</sup>; i 10. Creatinina sèrica < 3 mg/dl. Aquests criteris es varen triar perquè, d'una banda, exclouen els malalts que tenen una insuficiència hepàtica i una insuficiència renal molt avançades en els quals la presència d'ascites constitueix un problema secundari<sup>3</sup> i, d'altra banda, exclouen els que presenten basalment una activació o una inhibició del SRAA<sup>407-409</sup>. Els malalts que varen desenvolupar ascites a tensió durant un ingrés per a tractament d'un episodi d'encefalopatia hepàtica o d'una infecció bacteriana, varen ser considerats candidats per a l'estudi quan aquestes complicacions es varen solucionar.

En 154 malalts l'etiologia de la cirrosi va ser alcohòlica, en 63, virus C, en 39, alcohol més virus C de l'hepatitis, en 12, criptogenètica, en 11, virus B de l'hepatitis, en 5, alcohol més virus B, en 3, virus C i B, en 1, hemocromatosi i en 1, cirrosi biliar primària.